Aus der Abteilung für pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.J.Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Herzfehler bei Kindern mit Down-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der pulmonalen Hypertonie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Manfred Bluthardt
aus Nellingen (Kreis Esslingen)

1979

Aus der Abteilung für pädiatrische Kardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr.J.Apitz
der Kinderklinik der Universität Tübingen

Herzfehler bei Kindern mit Down-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung der pulmonalen Hypertonie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)

der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Manfred Bluthardt
aus Nellingen (Kreis Esslingen)

1979

Dekan: Professor Dr.Dr.N.Schwenzer

Berichterstatter: Professor Dr.J.Apitz

Besonders danken möchte ich Herrn Prof.Dr. Jürgen Apitz, der mir mit Rat und Tat sowohl bei der Themenauswahl als auch bei der Durchführung der Arbeit zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 1

Krankengut 2

Sterblichkeit 7

Häufigkeit der einzelnen Herzfehler 7

Letalität der einzelnen Herzfehler 13

Operation 17

Pulmonale Hypertonie 19

Chromosomenbefunde 43

Familiäres Vorkommen von Down-Syndrom 43

Zwillinge 45

Andere Mißbildungen 45

Familiäre Häufung von Herzfehlern 48

Diskussion 5o

Zusammenfassung 64

Literaturverzeichnis 66

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0011

E I N L E I T U N G

Mit der Erstbeschreibung im Jahre 1866 durch John Langdon Down war das nach ihm benannte Down-Syndrom immer wieder Gegenstand umfangreicher Untersuchungen, nachdem die Pathogenese des Down-Syndroms durch die Entdeckung der Trisomie 21 im Jahre 1959 zwar hinreichend erklärt war, über die Ätiologie aber auch heute noch nach wie vor Unklarheit herrscht.

Eine frühzeitig entdeckte und seither immer wieder beschriebene Auffälligkeit ist die Häufung congenitaler Vitien bei Kindern mit Down-Syndrom. In jüngster Zeit nun wurde von verschiedenen Seiten auf das gehäufte und frühzeitige Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei eben diesen Kindern aufmerksam gemacht (16,39,53,83, 86,88,); diese pulmonale Hypertonie kann nach Meinung der Autoren nicht nur mit der Schwere der vorhanden Vitien erklärt werden, sondern wird vielmehr als eine spezifische Erscheinung des Down-Syndroms selbst gedeutet.

An Hand des Krankengutes der Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, die ein Einzugsgebiet an Kindern mit Down-Syndrom weit über den örtlichen Bereich hinaus aufweist, wollen wir versuchen, eine Aussage über die Häufigkeit und den ungefähren Zeitpunkt des Auftretens einer pulmonalen Hypertonie bei diesen Kindern zu machen und vor allem auch auf die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinweisen, die hinsichtlich Diagnostik und Therapie bei diesen Kindern wegen der in weiten Kreisen noch vorhandenen Vorurteilen und Abqualifizierung als minderwertige Geschöpfe durchaus nicht selbstverständlich sind.

K R A N K E N G U T

In den Jahren 1919 bis 1974 wurden 451 Kinder mit Down-Syndrom der Geburtsjahrgänge 1914 bis 1973 stationär in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen behandelt. Davon waren 230 Kinder männlichen (51 %), 221 weiblichen Geschlechts (49 %).

Bei 87 Kindern wurde die Diagnose durch eine Chromosomenuntersuchung gesichert. Dabei fand sich in 76 Fällen eine freie Trisomie 21, 6 Patienten zeigten ein Mosaik und 5 den Befund eines Translokationsmongolismus. Die übrigen 364 Patienten wurden auf Grund der typischen Erscheinungen des Down-Syndroms wie schrägstehende Lidachsen, Epikanthus, Hypertelorismus, Vierfingerfurche u.a. diagnostiziert. 241 Kinder zeigten keinen Befund von Seiten des Herzen, bei 210 Kindern ergaben sich Hinweise auf das Vorliegen eines Herzfehlers (Tab. 1).

	total	männl.	weibl.	%
ohne Herzfehler	241	128	113	53,44
mit Herzfehler	210	102	108	46,55
alle Fälle	451	230	221	100

Die Fälle mit einem Herzbefund wurden in 3 Gruppen aufgeteilt:

Gruppe A: Kinder mit sicher diagnostiziertem Herzfehler (klinisch, durch Herzkatheter oder durch Sektion)

Gruppe B: Kinder mit dem begründeten Hinweis auf einen bestimmten Herzfehler

Gruppe C: Kinder mit einem Herzfehler, der auf Grund klinischer Befunde zwar vermutet, aber nicht gesichert werden konnte, da die Kinder nicht mehr zurNach-

untersuchung gebracht wurden, oder starben und keine Sektion vorgenommen wurde.

Zur Gruppe A zählen 117 Fälle, zur Gruppe B 20 Fälle, und in die Gruppe C lassen sich 73 Fälle einordnen.

Tabelle 2 und Abbildung 1 zeigen die Zahl der jährlich zur Erstuntersuchung gebrachten Kinder mit Down-Syndrom. Es läßt sich erkennen, daß die Zahl der Kinder mit sicher diagnostiziertem Herzfehler seit 1966 stark ansteigt, während die Zahl der Kinder mit ungeklärtem Herzfehler absinkt. Im Untersuchungsjahr 1974 wurden nur Kinder bis einschließlich Geburtsjahrgang 1973 berücksichtigt.

Tabelle 3 zeigt, daß 77 % der Kinder bereits im 1. Lebensjahr und 87 % innerhalb der ersten drei Jahre untersucht wurden.

Alter	A	B	C	Ohne Vitium	Summe
Säuglinge	82	18	61	173	334
(Neugeb.)	(74)	(6)	(17)	(49)	(146)
13 Monate - 3 Jahre	17	1	5	40	63
4 Jahre - 6 Jahre	9	-	3	17	29
7 Jahre -10 Jahre	6	-	4	8	18
über 10 Jahre	3	1		3	7
Summe	117	20	73	241	451

Tab. 3 Alter bei der Erstuntersuchung
Neugeborene = bis zu einem Alter von 14 Tagen

Jahr	A	B	C	ohne Vitium	Summe
1919	–	–	–	1	1
1920	1	–	–	1	2
1921	–	–	–	1	1
1922	–	–	–	5	5
1923	1	–	–	–	1
1924	–	–	1	2	3
1925	–	–	–	1	1
1926	–	–	–	5	5
1927	–	–	–	3	3
1928	–	1	1	4	6
1929	–	–	–	5	5
1930	–	–	–	1	1
1931	–	–	2	4	6
1932	–	–	1	4	5
1933	1	–	3	2	6
1934	1	–	1	3	5
1935	–	–	–	1	1
1936	1	–	2	11	14
1937	–	–	1	7	8
1938	–	–	4	8	12
1939	–	–	2	11	13
1940	–	–	1	6	7
1941	–	–	–	3	3
1942	2	–	2	4	8
1943	–	–	1	2	3
1944	–	–	–	3	3
1945	–	–	–	2	2
1946	1	–	–	5	6
1947	–	–	–	4	4
1948	2	2	1	3	8
1949	5	–	2	4	11
1950	–	–	–	3	3
1951	–	1	5	2	8
1952	1	–	3	7	11
1953	3	–	2	5	10
1954	–	–	–	3	3

Jahr	A	B	C	Ohne Vitium	Summe
1955	1	–	2	6	9
1956	4	–	1	6	11
1957	1	–	2	13	16
1958	1	–	1	2	4
1959	2	–	9	6	17
1960	2	1	2	5	10
1961	2	–	6	6	14
1962	2	1	2	7	12
1963	1	–	2	5	8
1964	3	1	2	6	12
1965	3	–	–	6	9
1966	5	1	2	5	13
1967	4	3	–	3	10
1968	6	2	2	3	13
1969	5	3	2	9	19
1970	6	1	–	6	13
1971	14	1	–	7	22
1972	12	1	–	1	14
1973	16	–	3	3	22
1974	8	1	–	–	9
S	117	20	73	241	451

Tab. 2

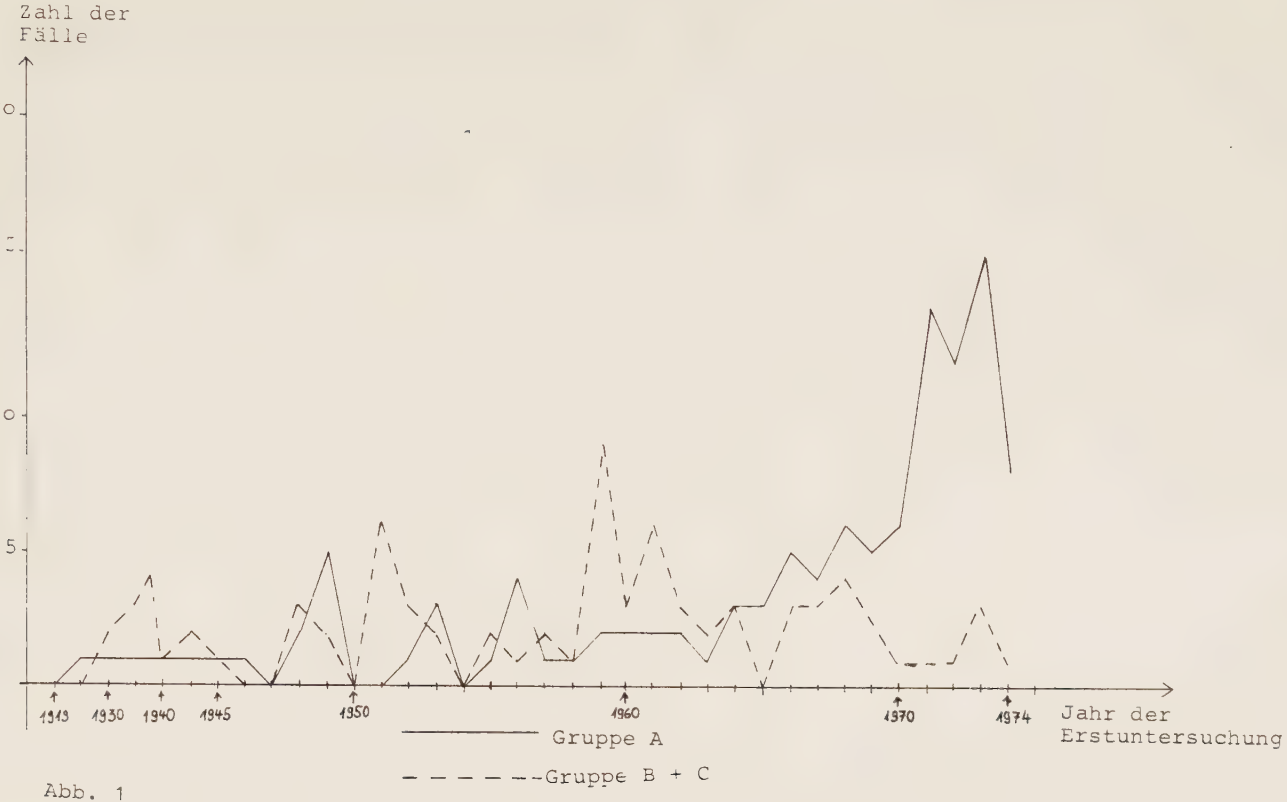

Zahl der Fälle
20
15
10
5
1913
1930
1940
1945
1950
1960
1970
1974
Jahr der Erstuntersuchung
Gruppe A
Gruppe B + C

Abb. 1

Sterblichkeit

Von 451 Kindern mit Down-Syndrom sind im Erfassungszeitraum 184 = 40,8 % gestorben. Von 210 Kindern mit einem angeborenen Herzfehler starben 97 = 46,19 %. 74 von diesen waren bei ihrem Tod noch im Säuglingsalter, davon 15 Neugeborene, und 23 über ein Jahr alt. (Tab.4).

Alter	Säugl.	Neugeb.	1-3 jähr.	4-6 jähr.	7-10jähr.
Zahl	74	15	15	7	1
% der Erst-untersuchungen (siehe Tab.3)	45.96	31.91	8.15	3.57	0.49

Bei einer Gesamtzahl von 161 untersuchten Säuglingen mit M.Down betrug die Sterblichkeit in dieser Altersgruppe 45,96 %. Von 74 Säuglingen starben also 15 im Neugeborenenalter, 42 im 1. Vierteljahr (einschließlich der Neugeborenen), 19 im 2., 8 im 3. und 5 im letzten Vierteljahr, Abbildung 2 zeigt eine charakteristische Letalitätskurve.

Von den 117 Kindern der Gruppe A mit sicher diagnostiziertem Herzfehler starben 60, somit beträgt die Letalität 51,28 %. Für die 82 erstmals im Säuglingsalter untersuchten Kinder der Gruppe A läßt sich bei einer Todesrate von 44 eine Letalität von 53,66 % errechnen.

Häufigkeit der einzelnen Herzfehler

Bei 117 Patienten der Gruppe A konnte eine sichere Diagnose der Herzmißbildung gestellt werden. 72 mal erfolgte diese auf Grund einer Herzkatheteruntersuchung, einmal auf Grund des typischen klinischen Befundes bei einem Ductus Botalli, und 44 mal wurde sie durch Sektion gestellt. In 4 Fällen erfolgte sowohl die Herzkatheteruntersuchung als auch die Autopsie, bei 13 von den 72 katheterisierten Kindern wurde eine zweifache Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. In Tübingen wurden die ersten Katheteruntersuchungen bei Kin-

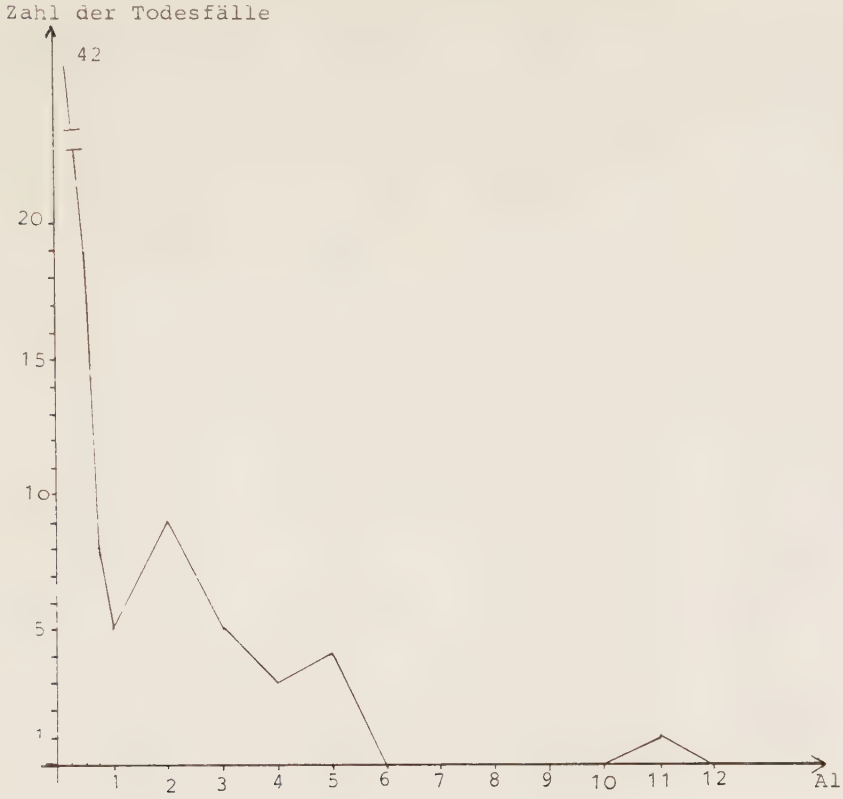

Zahl der Todesfälle
42
20
15
10
5
1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Alter in Jahren

Abb. 2

dern mit Down-Syndrom 1967 durchgeführt. 3 Fälle wurden außerhalb Tübingens katheterisiert (in München und Heidelberg).

Die 117 sicher diagnostizierten Herzfehler wurden nach ihrer Häufigkeit geordnet. Lagen mehrere Herzmißbildungen bei demselben Fall vor, so wurde der hämodynamisch am meisten wirksame Herzfehler berücksichtigt.

Herzfehler	Anzahl	männl.	weibl.
Canalis atriventricularis comm.	48	19	29
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	31	15	16
offener Ductus Botalli (PDA)+	21	10	11
Vorhofseptumdefekt (ASD)	6	3	3
Fallot-Tetralogie	4	-	4
Aortenatresie	2	1	1
Isthmusstenose der Aorta (IstA)	1	-	1
Pulmonalstenose	1	1	-
abnorme Muskelbildung des Conus pulmonalis	1	-	1
Aneurysma sinus valsalvae	1	-	1
single ventricle	1	-	1
Summe	117	49	68

Tab. 5

+PDA einschließlich 6 Fälle, bei denen ein isolierter Ductus Botalli während der ersten 2 Lebensmonate durch Sektion festgestellt worden war.

Als häufigstes Vitium findet sich der Canalis atrioventricularis communis in 41,03 % der Fälle. An zweiter Stelle kommt der VSD mit 26,5 %. Es folgen der offene Ductus Botalli mit 17,95 % und der ASD mit 5,15 %. Diese 4 Herzfehler machen über 90 % (genau 90, 6 %) aller Vitien bei unseren 117 Kindern mit Down-Syndrom und sicher diagnostiziertem Vitium aus. In nur 9,4 % der Kinder mit Down-Syndrom fand sich eine andere Herzmißbildung.

Außer der hämodynamisch wirksamen zeigten 72 der 117 Fälle der Gruppe A (61,54 %) noch weitere Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. Am häufigsten waren wie schon bei den Hauptmißbildungen zusätzliche Kurzschlußverbindungen auf Vorhof-, Ventrikel- und Ductusebene, relativ häufig traten auch Stenosen des Ausflußtraktes der Ventrikel sowie der großen Gefäße auf (Tab.6). Bei der Aufteilung nach dem Geschlecht überwogen die Mädchen mit 58,12 %, die Jungen mit 41,88 %.

Zahl der Pat. mit zusätz. Mißbildungen		AV-Kanal	VSD	PDA	ASD	AOst	FHSS	Pst	Dysphagia lusoria	Hypoplasie der A.pulm.
AV-Kanal	30	+	-	13	-	7	4	8	3	1
VSD	19	-	+	8	10	-	2	6	3	1
PDA	11	-	7	+	8	3	2	1	-	-
ASD	5	-	1	1	+	-	3	-	1	-
Fallot IV	1	1	+	-	-	-	-	+	-	-
Aortenatresie	2	1	-	+	-	-	-	-	-	-
Ista	1	-	-	1	1	-	1	-	-	-
Pst	1	-	1	-	-	-	-	+	-	-
abnormes Muskelbündel des conus pulmonalis	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aneurysma sinus valsalvae	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
single ventricle	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Summe	72	2	10	23	19	11	12	15	7	2

Tab. 6

	Hypoplasie der Aorta	Rechts descend. Aorta	reitende Aorta	persist. li obere Hohlvene	Mißbild. der Semilunarklap.
AV-Kanal	1	-	-	2	1
VSD	-	2	2	-	-
PDA	-	-	-	-	-
ASD	-	-	-	-	-
Fallot IV	-	-	+	-	-
Aortenatresie	-	-	-	-	-
Ista	-	-	-	1	-
Pst	-	-	-	-	-
abnormes Muskelbündel des conus pulmonalis	-	-	-	-	-
Aneurysma sinus valsalvae	-	-	-	-	-
single ventricle	-	-	-	-	-
Summe	1	2	2	3	1

Fortsetzung Tab. 6

Bei 20 Kindern der Gruppe B wurde der Verdacht auf einen bestimmten Herzfehler auf Grund klinischer Befunde geäußert, konnte aber nicht genau abgeklärt werden. Hier sah die Verteilung folgendermaßen aus:

Verdachtsdiagnose	Zahl	männl.	weibl.
VSD	9	6	3
VSD oder AV-Kanal	4	2	2
VSD oder ASD	1	1	-
AV-Kanal	3	3	-
AV-Kanal oder ASDI	1	-	1
Truncus art.comm.	1	-	1
Transposition	1	1	-
Summe	20	13	7

Tab. 7

Zu der Gruppe C schließlich waren 73 Kinder zuzurechnen, 40 Knaben und 33 Mädchen.

Letalität der einzelnen Herzfehler

Von 117 Kindern der Gruppe A starben 60 = 51,28 %. (Tab. 8)

Diagnose	Gesamtzahl	+	%	als Säugl.
Aortenatresie	2	2	100	2
Single ventricle	1	1	100	1
abnormes Muskelbündel des conus pulmonalis	1	1	100	1
PDA	21 (15)	14 (8)	67 (53)	13 (6)
VSD	31	17	55	10
ASD	6	3	50	1
Fallot IV	4	2	50	1
AV-Kanal	48	20	42	15
Summe	117	60		44

% bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle mit dem jeweiligen Herzfehler

+ = Exitus

Abgesehen von einigen seltenen Herzmißbildungen, bei denen alle Patienten gestorben waren, liegt die Letalität der einzelnen Herzfehler bei Morbus Down bei ca. 50 % außer beim PDA. Läßt man hier aber die 6 Fälle außer Betracht, bei denen ein offener Ductus innerhalb der ersten zwei Lebensmonate als isolierte Herzmißbildung bei der Sektion gefunden wurde, so kommt man auch hier auf einen Anteil von 53 % Kindern, die mit dieser Mißbildung gestorben sind.

Das durchschnittliche Todesalter betrug 12,05 Monate, und zwar beim PDA 6,5 Monate, beim VSD 14 Monate, beim AV-Kanal 14,5 Monate, bei den übrigen Vitien 10 Monate.
Nach einer Herzoperation starben 8 Kinder.

Bei 28 Patienten lautete die Todesursache Herzversagen oder Herzinsuffizienz auf Grund eines Infektes des Respirationstraktes.

Die restlichen Todesursachen waren:

Herz-Kreislaufversagen bei Frühgeburt	4 Fälle
Herz-Kreislaufversagen bei Toxikose	3 "
Herz-Kreislaufversagen bei nicht beeinflußbaren Temperaturen bei Virusinfekt	3 "
Herz-Kreislaufversagen bei cerebralem Insult	2 "
Herz-Kreislaufversagen bei Hyperbilirubinämie	2 "
Herz-Kreislaufversagen bei Sepsis	2 "
Herz-Kreislaufversagen bei Lungenblutung	1 Fall
Herzversagen ohne nähere Angaben	9 Fälle

Zeichen der Herzinsuffizienz wie Ödeme, Leberschwellung, Dyspnoe wurden bei 28 verstorbenen Patienten vermerkt.

An zusätzlichen Herzmißbildungen außer den hämodynamisch vorherrschenden fanden sich bei den gestorbenen Kindern folgende (Tab. 9):

	alle Herzfehler + Exitus	Herzfehler mit zusätzlichen Herzmißbildungen	AV-Kanal	VSD	ASD	FHSS	PDA	IstA
Aortenatresie	2	2	1	-	-	-	2	-
Single ventricle	1	1	-	-	1	-	-	-
ASD	3	2	-	-	+	1	1	-
PDA	14	7	-	4	6	1	+	1
VSD	17	10	-	+	5	1	7	-
AV-Kanal	20	11	+	-	-	-	7	1
Fallot	2	0	-	+	-	-	-	-
abnormes Muskelbündel des conus pulmonalis	1	0	-	-	-	-	-	-
Summe	60	33	1	4	12	3	17	2

Tab. 9

	Dysphagia luscria	Pulmonal-stenose	Hypoplasie Art.pul-monalis	Hypoplasie Aorta	Aorten-stenose	reiten-de Aorta	persist. li.obere Hohlvene
Aortenatresie	-	-	-	-	-	-	-
Single ventricle	-	-	-	-	-	-	-
ASD	-	-	-	-	-	-	-
PDA	-	-	-	-	-	-	-
VSD	1	2	1	-	-	2	-
AV-Kanal	1	1	1	1	1	-	1
Fallot	-	+	-	-	-	+	-
abnormes Muskel-bündel des conus pulmonalis	-	-	-	-	-	-	-
Summe	2	3	2	1	1	2	1

Fortsetzung Tab. 9

Operation

42 mal wurde bei 40 Kindern mit Morbus Down und Vitium cordis der Gruppe A eine Operation durchgeführt. Bei zwei Kindern mußten jeweils zwei Eingriffe vorgenommen werden. 27 Eingriffe waren korrektiv, 3 teilkorrektiv und palliativ, d.h. Durchtrennung eines PDA und Banding der A.pulmonalis bei einem anderen hämodynamisch vorherrschenden Herzfehler, 6 teilkorrektiv und 6 rein palliativ (Banding der A.pulmonalis). Die Verteilung auf die einzelnen Vitien zeigt Tab. 10.

	k	tk	tk+p	p	†
AV-Kanal	13	4	1	5	5
PDA	6	-	-	-	1
VSD	4	1	2	1	2
ASD	2	-	-	-	-
IstA	1	-	-	-	-
Pst	1				
Aneurysma des Ventrikelseptums	1	-	-	-	-
Summe	28	5	3	6	8

k = korrektiv

tk = teilkorrektiv

p = palliativ

† = Exitus

Das durchschnittliche Lebensalter bei der Operation betrug beim PDA 29,6 Monate, beim AV-Kanal 57 Monate, beim VSD 42 Monate und bei den übrigen Fällen 97 Monate.

Im 1. Lebensjahr wurden 8 Patienten operiert, davon starben 3.
Im 2. Lebensjahr wurden 3 Patienten operiert, keiner starb
Im 3. Lebensjahr " 3 " " , davon starb 1
Im 4. Lebensjahr " 9 " " , " " 1

Im 5. Lebensjahr wurden 4 Patienten operiert, davon starb 1
Im 6. Lebensjahr wurden 2 Patienten operiert, keiner starb.
Im 7. Lebensjahr wurden 3 Patienten operiert, keiner starb.
Im 8. Lebensjahr wurde 1 Patient operiert, keiner starb.
Im 9. Lebensjahr wurde 1 Patient operiert, der verstarb.
Im 10. Lebensjahr wurden 3 Patienten operiert, einer starb.
Im 13., 14. und 16. Lebensjahr wurde je ein Patient operiert, die den Eingriff gut überstanden.

Insgesamt überlebten 8 Patienten den Eingriff nicht, was bei 42 Operationen einer Letalität von 19,05 % entspricht. Alle 8 hatten im übrigen präoperativ einen syst. Druck in der A.pulmonalis von grösser als 50 mm Hg.

Pulmonale Hypertonie

Als pulmonale Hypertonie wurden entweder Fälle, die bei Herzkatheteruntersuchungen einen systolischen Druck in der Arteria pulmonalis von über 40 mm Hg aufwiesen, oder Fälle, die bei der Sektion durch Hypertonie bedingte Veränderungen an den kleinen Lungengefäßen im Sinne einer Pulmonalsklerose erkennen ließen, festgelegt. Nach dieser Definition zeigten 61 der 117 Patienten mit sicher diagnostiziertem Herzfehler eine pulmonale Hypertonie (pH), das sind 52,14%.

Die Verteilung auf die einzelnen Vitien gibt Tabelle 11 an:

Diagnose	alle Fälle	HK	pH-Hk	pH-path. anat.	pH-Summe
ASD	6	4	3	-	3
AV-Kanal	48	36	29	3	32
VSD	31	18	15	1	16
PDA	21	9	9	-	9
IstA	1	1	1	-	1
Summe	107		57	4	61

Tab. 11
HK - pulmonale Hypertonie durch Herzkatheter festgestellt
pH-path.anat. - pulmonale Hypertonie bei der Sektion festgestellt

Die oben angegebenen Daten ergeben sicher kein realisitisches Bild, da hier Daten mit einflossen, die vor 1967, das heißt, bevor bei Kindern mit Down-Syndrom und Herzfehler Herzkatheteruntersuchungen vorgenommen wurden, gewonnen wurden. Auch auf durch eine länger bestehende pH hervorgerufene morphologische Veränderungen der Lungengefäßbahn wurde vor 1967 noch nicht genügend geachtet.

Ein objektiveres Bild vermögen deshalb die bei Herzkatheteruntersuchungen gewonnenen Werte zu vermitteln. Insgesamt waren seit 1967 bis 1974 Herzkatheteruntersuchungen an 72

Kindern mit Vitium cordis und Down-Syndrom vorgenommen worden. Dabei fand sich bei 57 Patienten nach der oben angegebenen Definition eine pulmonale Hypertonie, das sind 79,17 %.

Läßt man nun noch 4 Fälle mit starken Obstruktionen im Ausflußtrakt des rechten Ventrikels außer Betracht, die auf Grund ihrer Herzmißbildung (Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalstenose) höchstwahrscheinlich keine pH entwickeln würden, so wiesen sogar 83,82 % (57 von 68) aller katheterisierten Kinder ohne Ausflußbehinderung des rechten Ventrikels eine pH auf. 24 der Fälle mit pH waren männlichen Geschlechts (39,34 %), 37 weiblichen Geschlechts (60,66 %).

Die Patienten wurden in 4 Gruppen entsprechend dem Schweregrad der pH eingeteilt:

Gruppe I - syst. Druck in der Art.pulmonalis von 40 bis 50 mm Hg. Zu dieser Gruppe zählen 15 Patienten = 26,32 % der durch HK festgestellten Fälle, davon 7 bei AV-Kanal, 4 bei VSD, 2 bei PDA, 1 bei ASD und 1 bei Ista.

Gruppe II - syst. Druck in der Art.pulmonalis von 51 bis 75 mm Hg. Zu dieser Gruppe zählen 21 Patienten = 36,84 %, davon 7 bei AV-Kanal, 8 bei VSD, 4 bei PDA und 2 bei ASD.

Gruppe III - syst. Druck in der Art.pulmonalis von 76 bis 100 mm Hg. Hierher gehören 18 Patienten = 31,58 %, davon 13 zum AV-Kanal, 3 zum VSD und 2 zum PDA.

Gruppe IV - syst. Druck in der Art.pulmonalis von höher als 100 mm Hg. Zu dieser Gruppe schließlich zählen 3 Patienten = 5,26 %, davon 2 mit AV-Kanal und 1 mit PDA.

Betrachtet man das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, so ergibt sich folgendes Bild (Tab. 12 und 13, Abb.3). 22 der 57 Kinder, bei denen durch Herzkatheter eine pH festgestellt worden war, zeigten diese bereits im 1. Lebensjahr (38,6 %). Im zweiten Lebensjahr zeigten 4 Kinder eine pH, im dritten Lebensjahr 9 Kinder, so daß nach 2 Lebensjahren bereits 26 von 57 (45,61 %) und nach 3 Lebensjahren 35 Kinder von 57 (61,40 %) eine pH aufwiesen.

Das durchschnittliche Lebensalter der Kinder bei Stellung der Diagnose pulmonale Hypertonie betrug 39,68 Monate = 3 4/12 Jahre, und zwar

beim AV-Kanal	48,9	Monate
beim VSD	37	Monate
beim PDA	24	Monate
beim ASD	11	Monate (nur 3 Fälle).

Ein Kind mit einer IstA war bei Stellung der Diagnose 50 Monate alt.

Zur Gruppe I (P_{AP} syst. - 50 mm Hg) gehörten 15 Kinder mit einem Durchschnittsalter von 63 Monaten (5 3/12 Jahre), das sind 26,32 % der 57 durch Herzkatheter festgestellten Fälle mit einer pH. Das Diagnosealter war hier breit gestreut und fast gleichmäßig auf die einzelnen Lebensjahre verteilt (siehe Tab. 13).

Der Gruppe II (P_{AP} syst. - 75 mm Hg) gehörten 21 Kinder = 36,84 % an. Hier fanden sich die meisten Fälle im 1. Lebensjahr, nämlich 13 von 21. Das mittlere Lebensalter bei Stellung der Diagnose betrug dementsprechend nur 18 Monate. Das jüngste Kind war bei Stellung der Diagnose 1 Monat alt, das älteste 65 Monate (5 5/12 Jahre).

Der Gruppe III (P_{AP} syst. - 100 mm Hg) gehörten 18 Kinder = 31,58 % an. Das mittlere Lebensalter bei Stellung der

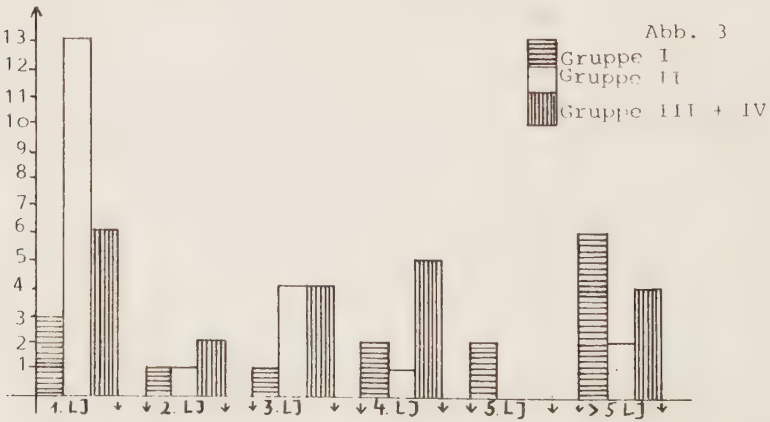
Diagnose betrug 36 Monate. Im 1. Lebensjahr wurden 6 Fälle diagnostiziert, in den ersten 4 Lebensjahren 16 von 18 Fällen. Das jüngste Kind war bei Stellung der Diagnose 5 Monate alt, das älteste 122 Monate (10 2/12 Jahre).

Der Gruppe IV (P_{AP} syst. größer als 100 mm Hg) schließlich gehörten 3 Kinder = 5,26 % an. Bei ihnen wurde die Druckerhöhung in der A.pulmonalis im Alter von 29, 112 und 172 Monaten diagnostiziert.

Alter	P AP syst.mm Hg					
	-50	-75	-100	>100	path.anat.	S
-3M	1	7	-	-	-	8
-6M	1	3	1	-	2	7
-9M	-	2	3	-	1	6
-12M	1	1	2	-	-	4
2.LJ	1	1	2	-	1	5
3.LJ	1	4	3	1	-	9
4.LJ	2	1	5	-	-	8
5.LJ	2	-	-	-	-	2
älter	6	2	2	2	-	12
Summe	15	21	18	3	4	61

Tab.13

M = Monate
LJ = Lebensjahre
P AP = Druck in der Arteria pulmonalis



Alter (Lebens-jahre)	AV-Kanal -50	-75	P AP syst.mm Hg -100	>100	VSD -50	-75	-100	>100
1.	1	4	6	-	1	3	-	-
2.	1	-	2	-	-	1	-	-
3.	-	2	1	-	-	2	2	-
4.	-	-	3	-	2	1	-	-
5.	1	-	-	-	-	-	-	-
6.	-	1	-	-	-	1	-	-
7.	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	2	-	-	-	1	-	-	-
9.	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	-	-	1	1	-	-	-	-
>10	2	-	-	1	-	-	1	-
	PDA				ASD + IstA			
1.	1	4	-	-	-	2	-	-
2.	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	-	-	-	1	1	-	-	-
4.	-	-	2	-	-	-	-	-
5.	-	-	-	-	1	-	-	-
6.	1	-	-	-	-	-	-	-
7.	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	-	-	-	-	-	-	-	-
9.	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	-	-	-	-	-	-	-	-
>10	-	-	-	-	-	-	-	-

	AV-Kanal path.anat.	VSD	Summe	Summe der kath.Fälle
1.	3	-	25	22
2.	-	1	5	4
3.	-	-	9	9
4.	-	-	8	8
5.	-	-	2	2
6.	-	-	3	3
7.	-	-	-	-
8.	-	-	3	3
9.	-	-	-	-
10.	-	-	2	2
>10	-	-	4	4
			61	57

Tab.12

Betrachtet man die Schweregrade der pH bei den einzelnen Vitien, so läßt sich erkennen, daß der AV-Kanal zu höheren Druckwerten in der A. pulmonalis als die anderen neigt. Insgesamt herrschen hier doch die höheren Werte über 5o mm Hg systolisch vor (2/3 der Fälle) (Tab. 14 und Abb. 4).

P AP	AV-Kanal			VSD		
	n	%	Rel.-%	n	%	Rel.-%
-5o	7	24,14	o,24	4	26,27	o,27
-75	7	24,14	o,24	8	53,33	o,53
-1oo	13	44,83	o,45	3	2o,oo	o,2
>1oo	2	6,96	o,o7		-	
S	29	1oo	1,o	15	1oo	1,o
	PDA			ASD		
	n	%	Rel.-%	n	%	Rel.-%
-5o	2	22,22	o,22	1	33	o,33
-75	4	44,44	o,44	2	66	o,67
-1oo	2	22,22	o,22		-	-
>1oo	1	11,11	o,11		-	-
S	9	1oo	1,o	3	1oo	1,o
	alle					
-5o	14 + 1§		o,26			
-75	21		o,38			
-1oo	18		o,32			
>1oo	3		o,o5			
S	57		1,o			

Tab. 14

P AP: syst. Druck in der A.pulmonalis in mm Hg
Rel.-%: von der Gesamtzahl des jeweiligen Herzfehlers
§ + 1 Fall mit einer IstA

Von der Höhe des syst. Druckes in der A.pulmonalis zeigt auch die Shuntgröße und -Richtung eine deutliche Abhängigkeit (Abb. 5 + 6):
Je größer der Druck in der A.pulmonalis, desto kleiner die Zahl der Links-Rechts-Shunts, während die Zahl der gekreuzten Shunts mit steigendem Druck in der A.pulmonalis deutlich zunimmt.

——— alle
— — AV-Kanal
- - - - VSD
- · - · PDA
ASD

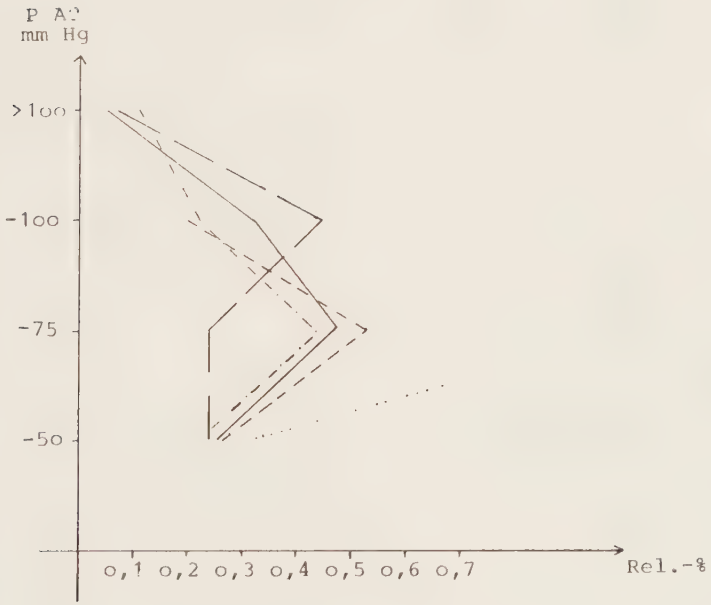


Abb 4

Abb. 5

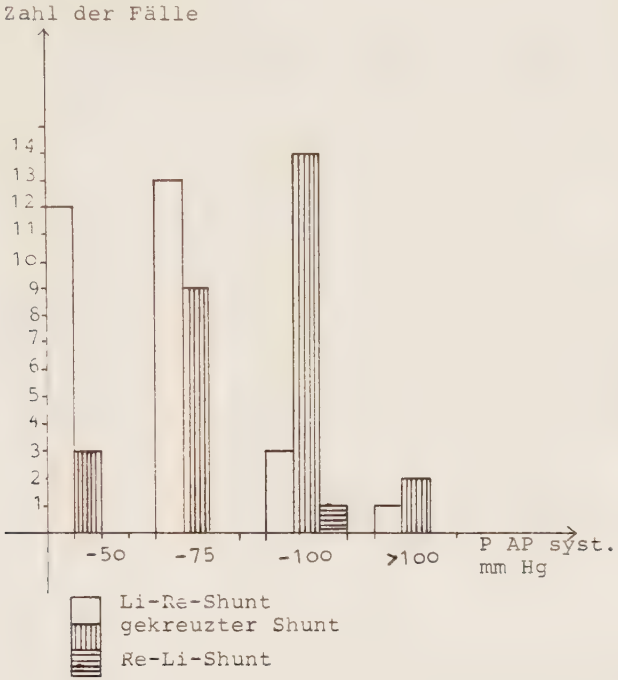
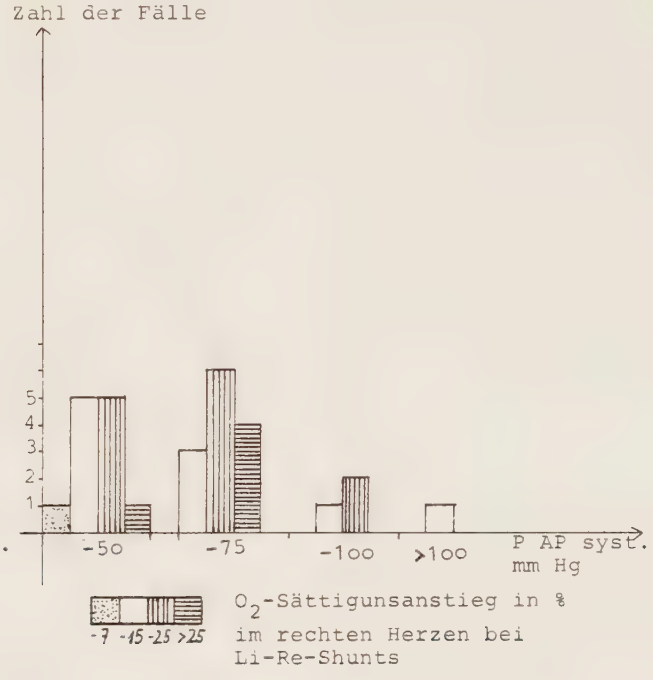

Zahl der Fälle
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
-50
-75
-100
>100
P AP syst.
mm Hg
Li-Re-Shunt
gekreuzter Shunt
Re-Li-Shunt

Abb. 6


Zahl der Fälle
5
4
3
2
1
-50
-75
-100
>100
P AP syst.
mm Hg
-7 -15 -25 >25
O_2-Sättigunsanstieg in %
im rechten Herzen bei
Li-Re-Shunts

Hinsichtlich Shuntrichtung und Shuntvolumina zeigten die einzelnen Vitien folgende Unterschiede (Tab. 15 und Abb. 7): Während der AV-Kanal in einem Viertel der Fälle einen Links-Rechts-Shunt aufwies, in drei Viertel der Fälle einen gekreuzten Shunt, kehrte sich dieses Verhältnis bei VSD und PDA annähernd um (ein Drittel gekreuzter Shunt, zwei Drittel Links-Rechts-Shunt), und beim ASD zeigten alle Fälle einen reinen Links-Rechts-Shunt.

Shunt	AV-Kanal		VSD		PDA		ASD+IstA	
	n	Rel-%	n	Rel-%	n	Rel-%	n	Rel-%
Li-Re	8	o,28	1o	o,67	5	o,63	4	1,o
X	21	o,72	5	o,33	2	o,25	-	-
Re-Li	-	-	-	-	1	o,13	-	-
Summe	29		15		8		4	

Tab. 15

Li-Re : Links-Rechts-Shunt
X : gekreuzter Shunt
Re-Li : Rechts-Links-Shunt
Rel-% : Relativ-% von der Summe der Fälle bei dem jeweiligen Vitium

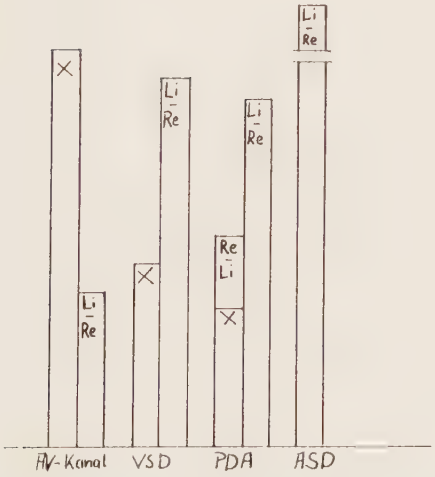


Abb. 7

In 34 Fällen, davon in 3 Fällen je zweimal, war es möglich, die Strömungswiderstände (R-Werte) und Lungenstromvolumen (Q-Werte) zu berechnen.
Druck und Widerstand sind im Lungenkreislauf nach dem Ohmschen Gesetz auf folgende Weise verknüpft (49):

$$Rp = \frac{Pm\ PA - Pm\ LA}{QP}$$

(Pm=Mitteldruck, PA=Pulmonalarterie, LA=Lungenvene bzw. linker Vorhof, QP=Stromvolumen im Lungenkreislauf).
Die Berechnung des Lungenstromvolumens QP erfolgt nach dem Fick'schen Prinzip:

$$QP = \frac{VO_2}{O_2PV - O_2PA}$$

(V O_2=Sauerstoffaufnahme in ml/min, O_2PV=Sauerstoffgehalt im Lungenvenenblut in Vol-%, O_2PA=Sauerstoffgehalt im Lungenarterienblut in Vol-%).
Die Messung des O_2-Verbrauches bei Kleinkindern und Säuglingen unter Ruhebedingungen ist sehr schwierig. Es werden deshalb nicht die Kreislaufvolumina bestimmt, sondern ihr Quotient $\frac{Qp}{Qs}$, der aus den bei der Herzkatheteruntersuchung erhaltenen Sauerstoffsättigungswerte errechnet werden kann:

$$\frac{Qp}{Qs} = \frac{S\ O_2\ (Aorta) - S\ O_2\ (Venenmischblut)}{S\ O_2\ PV \qquad - S\ O_2\ PA}$$

Das Verhältnis der Strömungswiderstände läßt sich dann nach dem Ohm'schen Gesetz wie folgt berechnen (49):

$$\frac{Rp}{Rs} = \frac{PmPA - PmLA}{PmAorta - PmRA} \cdot \frac{Qs}{Qp}$$

(RA=rechter Vorhof)

Sofern der Mitteldruck nicht angegeben war, wurde dieser nach der Formel Pm = P diast. + (Delta P . o,43) errechnet

(P diast.= diastolischer Druck in mm Hg, Delta P = Blutdruckamplitude). Fehlten bei Vorhandensein aller anderen Werte die Druck- und/oder O2-Sättigungswerte des linken und/oder rechten Vorhofes, so wurden dafür Erfahrungswerte eingesetzt (nach Keck (48): Pm rechter Vorhof 5 mm Hg, linker Vorhof 6 mm Hg. O2-Sätt. rechter Vorhof 75%, linker Vorhof 96%).

Die erhaltenen Werte zeigt Tabelle 16.

Wie nicht anders zu erwarten, gehen hohe Rp/Rs-Werte mit niederen Qp/Qs-Werten einher und umgekehrt (Abb. 8). Alle 1o Rp/Rs-Werte von o,8 und größer haben einen Qp/Qs-Wert von kleiner als 1,5. 8 von 9 Fällen mit fixierter pH liegen in diesem Bereich. Andererseits zeigen von 21 Qp/Qs-Werten über 1,5 nur 1 einen Rp/Rs-Wert von o,5 oder größer.

Eine deutliche sichtbare Abhängigkeit ergibt sich zwischen Rp/Rs-Werten und Alter der Patienten. Von 21 Rp/Rs-Werten unter o,5 finden sich 13 = 61,9% in den ersten 3 Lebensjahren (Abb. 9). Andererseits sind von 12 Rp/Rs-Werten gleich oder größer o,5 nur 4 = 33,33% in diesem Zeitraum zu finden. Noch deutlicher wird dieser Trend bei den Fällen mit fixierter pH. Nur 2 von 9 Fällen mit fix. pH sind jünger als 36 Monate, dagegen 7 älter als 36 Monate.

Vergleicht man das Verhältnis von Widerstand zur Druckhöhe (syst.) in der A.pulmonalis, so lassen sich zwei Bereiche abgrenzen (Abb. 1o). Zum einen die hohen R-Werte (Rp/Rs gleich oder größer o,8), die in allen 9 Fällen mit einem Druck von mindestens 65 mm Hg syst. einhergehen. Zum anderen die niederen Rp/Rs-Werte bis o,6, die zwar auch eine Größenzunahme bei zunehmender Druckhöhe zeigen, jedoch lange nicht so hohe Werte erreichen wie die vorgenannten. Auch hier wieder eine deutliche Abhängigkeit der Fälle mit fixierter pH: 8 von 9 Fällen mit fixierter pH zeigen einen Druck in der A.pulmonalis größer als 65 mm Hg und Rp/Rs-Werte größer als o,8.

PDA

Alter	48	77	9	29	1	8	2	68
P AP	85	85	7o	1o5	72	6o	6o	4o
Rp/Rs	1,27	1.o5	o,13	-	1,17	o,15	o,2	o,16
Qp/Qs	o,74	o,9	5	1,33	o,84	4,1	2	1,31
	f	f+	+	n.f.	f+	+,++	+,++	

VSD

Alter	91	129	29	45	15	1(1OT)	26	48
P AP	48	45	8o	43	65	75	9o	7o
Rp/Rs	o,18	o,1	o,22	o,o9	1,2	o,29	o,25	o,19
Qp/Qs	2	2,3	3	1,91	o,74	3,2	3,25	2,17
	++	++	n.f.	++	+,++	+,++	n.f.	

AV-Kanal

Alter	7o	39	19	52§	4	8	112	172
P AP	75	9o	8o	6o	52	9o	11o	1o5
Rp/Rs	1,2	o,84	o,4	o,16	o,37	o,46	o,57	1,27
Qp/Qs	o,8	1,19	2,3	4	2,2	2,15	1,46	o,67
	f+,++	f	+,++	+			n.f.	f++
Alter	111	24	48	12	19	123		
P AP	8o	8o	1oo	9o	95	8o		
Rp/Rs	o,8	o,83	1,4	o,39	o,45	o,22		
Qp/Qs	1,21	1	o,92	2,36	2,36	2,8		
	f+		f	n.f.	f	++		

ASD + IstA

Alter	15	2	5o
P AP	55	6o	45
Rp/Rs	o,23	o,33	o,16
Qp/Qs	2	1,9	1,67
	++	+	+

Tab. 16

Alter in Monaten

P AP= Druck in der A.pulmonalis systolisch in mm Hg

Rp/Rs= Widerstand im Lungenkreislauf zu Widerstand im Systemkreislauf

Qp/Qs= Stromvolumen im Lungenkreislauf zu Stromvolumen im Systemkreislauf

f= fixierte pH

n.f.= pH nicht fixiert

+= Mitteldruck (Pm) wurde errechnet
++= Druck-und/oder O2-Werte für einen oder beide Vorhöfe wurden angenommen, da nicht gemessen.

§= Druck in der AP hinter Banding gemessen

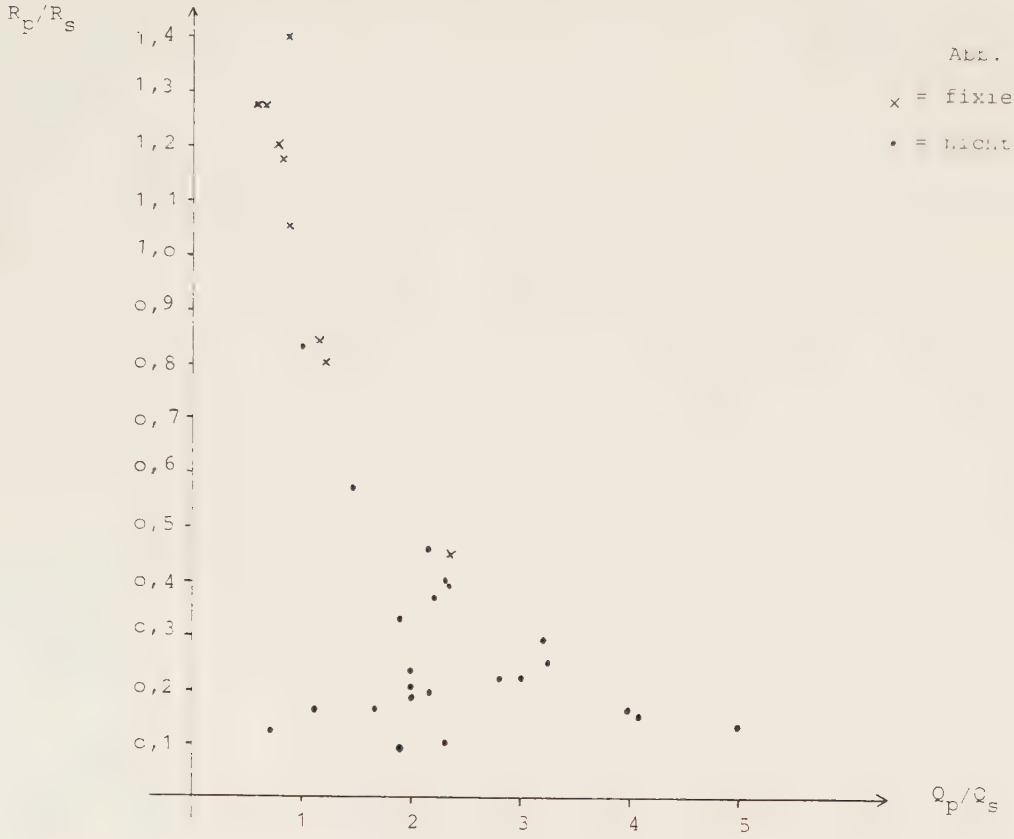
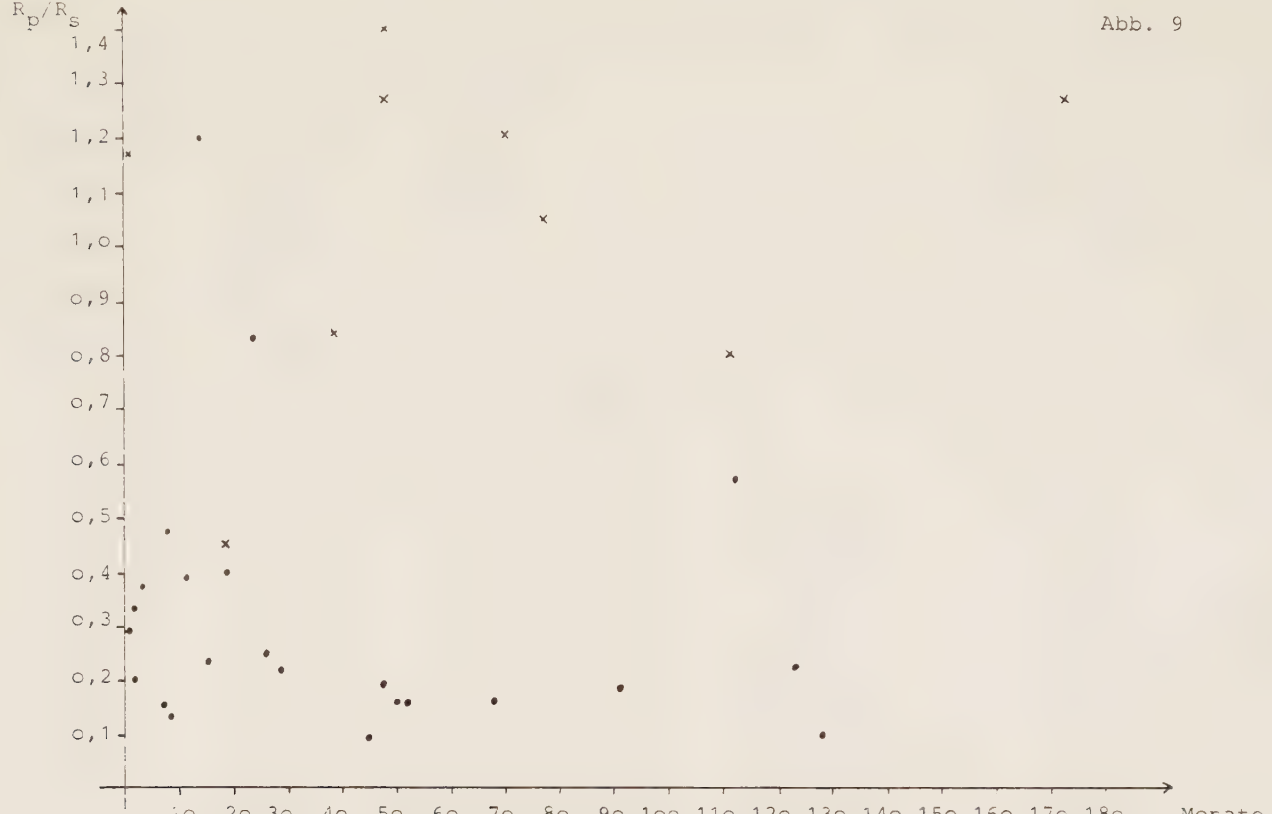


Abb. 8

× = fixierte pH

• = nicht fixiert

Abb. 9


R_p/R_s
1,4
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180
Monate

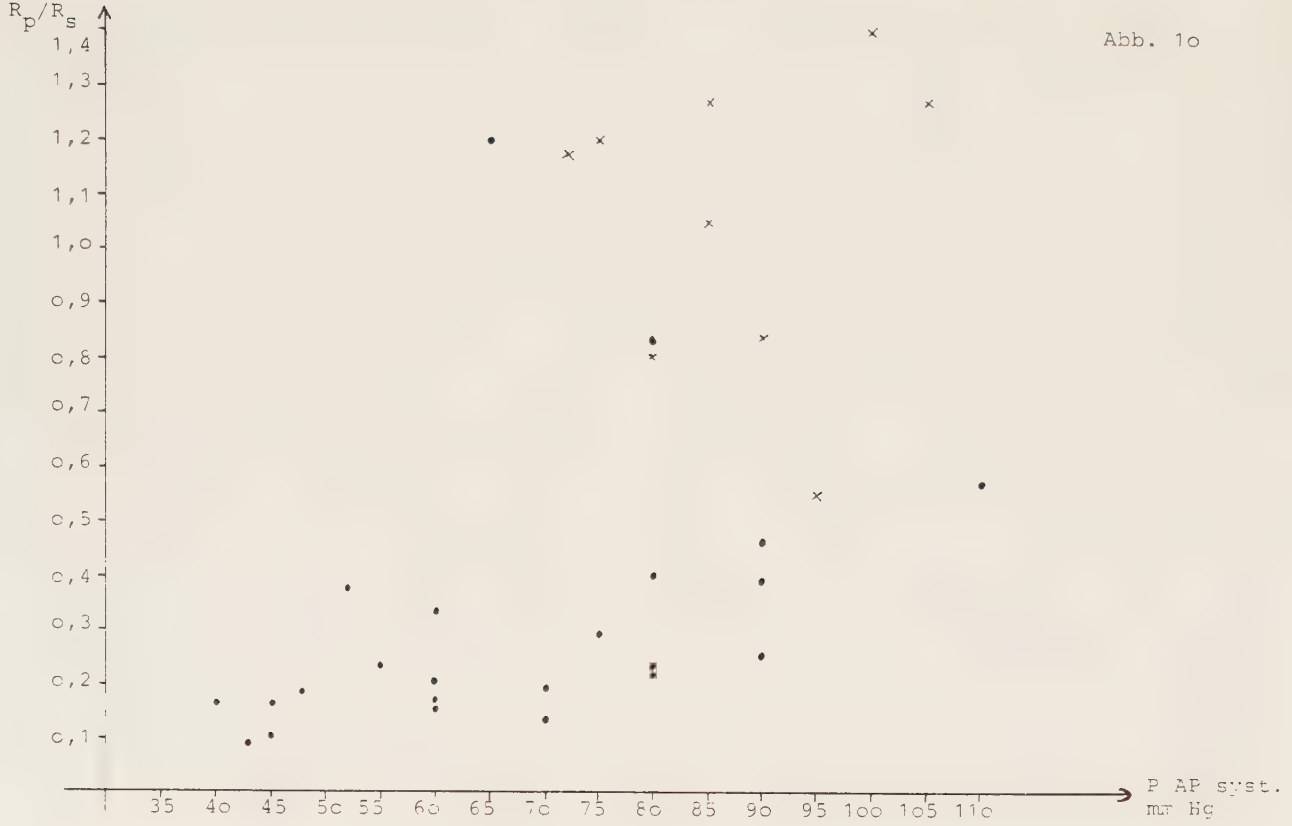

R_p/R_s
1,4
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110
P AP syst.
mm Hg

Abb. 1o

Bei den einzelnen Herzfehlern ergeben sich folgende Unterschiede: Während der AV-Kanal und der PDA mit relativ hohen Rp/Rs-Werten einhergehen, sind diese beim VSD sowie ASD eher nieder (Tab. 17 und Abb. 11).

	Rm
PDA	o,59
AV-Kanal	o,67
VSD	o,29
ASD	o,28

Rm= Mittelwert von Rp/Rs

Tab. 17

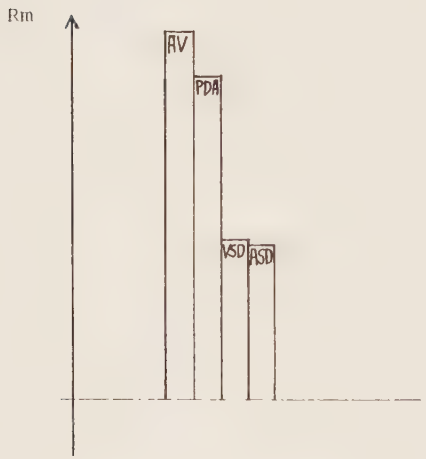


Abb. 11

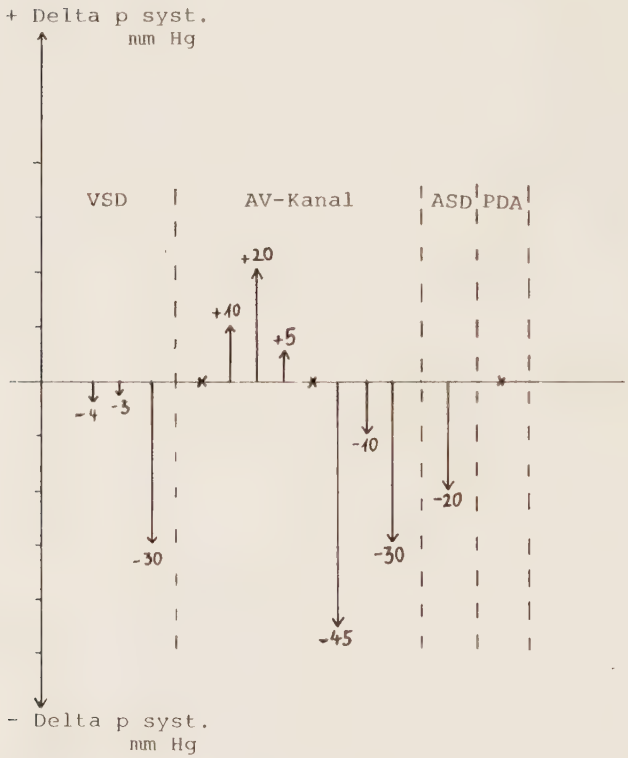
In 12 Fällen konnte eine fixierte pH festgestellt werden. (das sind 19,67% aller Fälle mit pH). Die Diagnose fixierte pH erfolgte entweder bei der Herzkatheteruntersuchung, wenn nach O2-Beatmung kein Druckabfall in der A.pulmonalis erfolgte, oder auf Grund des klinischen Befundes, wie generalisierte Cyanose, Dyspnoe, Trommelschlegelfinger, Uhrglas-

nägel, die eine Shuntumkehr anzeigten.
Beim AV-Kanal waren es 7 Fälle, beim VSD 2 und beim PDA 3 Fälle mit fixierter pH. Nur 2 mal lag das Alter bei der Feststellung unter 1 Jahr (1 und 9 Monate), die anderen Kinder waren alle älter als 24 Monate (Druchschnittsalter 5o,5 Monate). In 11 von 12 Fällen war ein gekreuzter Shunt, in 1 Falle ein reiner Re-Li Shunt nachweisbar. 4 mal bestand Druckausgleich zwischen linkem und rechtem Herzen, 5 mal war der Druck in der A.pulmonalis höher als in der Aorta, 3 mal war er niedriger. In 9 Fällen konnten die Q- und R-Werte errechnet werden. Wie schon oben erwähnt, lagen in 8 von 9 Fällen die Q-Werte unter 1,5, die R-Werte über o,8 (siehe auch Abb. 8). Zusätzliche Mißbildungen des Herz-Gefäßsystems zeigten 9 der 12 Fälle, 5 beim AV-Kanal, 1 beim VSD sowie alle 3 Fälle mit PDA und zwar:

AV-Kanal	3 x zusätzlicher PDA
	1 x supravalv. Aost.
	1 x persist. li. obere Hohlvene und Dysphagia lusoria
VSD	1 x ASD
PDA	1 x ASD, VSD, FHSS
	1 x VSD
	1 x ASD, VSD, praeduct. IstA

Insgesamt wurde bei 13 Fällen, davon 12 mit pulmonaler Hypertonie, die Herzkatheteruntersuchung zweimal durchgeführt. Zusätzlich aufgeführt ist ein Fall, der bei der 1. Untersuchung einen systolischen Druck in der A.pulmonalis von 6o mm Hg aufwies, bei der 2. Untersuchung 5o Monate später dagegen einen Druck von 3o mm Hg syst. und somit nicht mehr zu den Fällen mit pH gerechnet wurde.
5 mal war eine Druckabnahme zu erkennen, 6 mal blieb der Druck stationär, und nur in 2 Fällen war eine Zunahme des Druckes zu verzeichnen (Abb. 12 und 13). Im Durchschnitt nahm der Druck in der A.pulmonalis um 8,23 mm Hg syst. ab, die Extreme bewegten sich von einer Zunahme von 2o mm Hg bis zu einer Abnahme von 45 mm Hg. Zwei Fälle, bei denen sich der Druck nicht signifikant änderte, hatten eine fixierte

pH, bei dem einen schon während der ersten Untersuchung. Beide wiesen einen systolischen Druck in der A.pulmonalis von 85 bzw. 9o mm Hg auf.



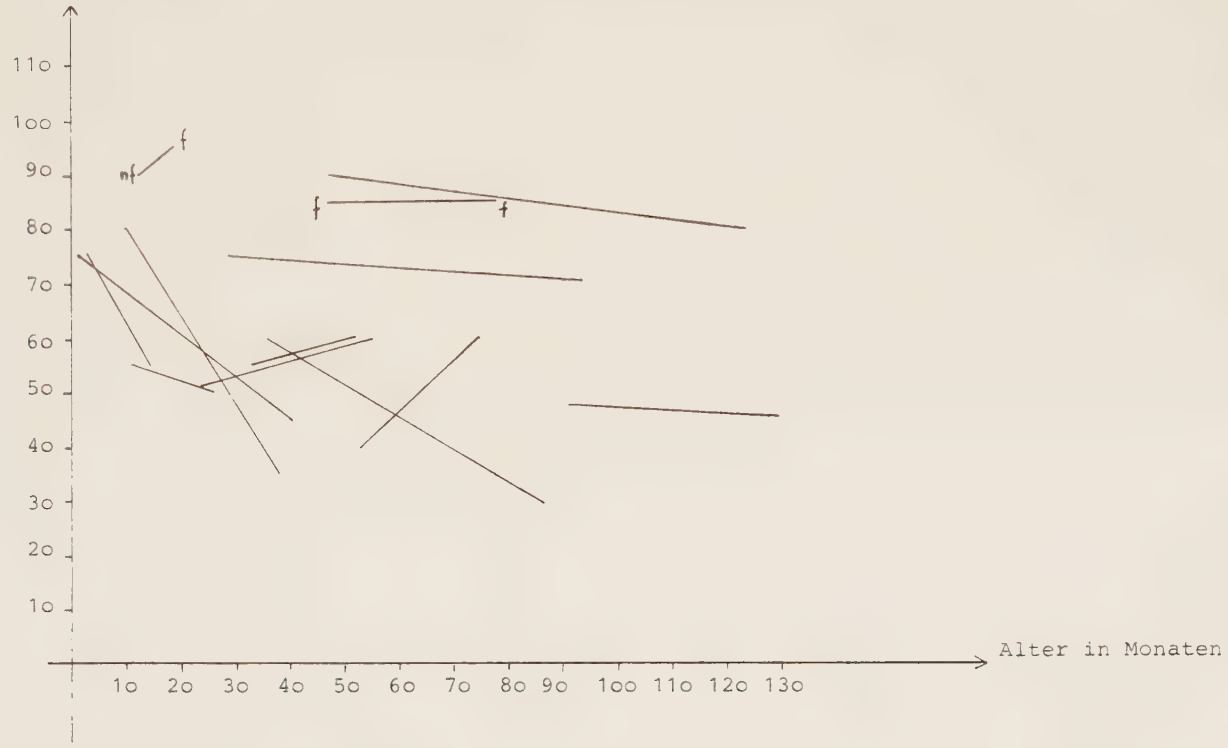
Delta p= Änderung des syst. Druckes

Abb. 12

Bei 9 Patienten mit zweimaliger Herzkatheteruntersuchung wurde eine (Palliativ- oder Korrektiv-) Operation durchgeführt, 4 Pat. blieben ohne operative Behandlung. 3 der nicht operierten Patienten wiesen bei der zweiten Herzkatheteruntersuchung einen signifikanten Druckabfall in der Art. pulmonalis auf, bei einem Patienten waren die Druckverhältnisse gleich geblieben. Bei den operierten Pat. ließ sich bei zweien eine Druckabnahme in der Art. pulmonalis feststellen, bei ebenfalls zwei hatte der Druck sogar zugenommen, und bei 5 Pat. war er gleich geblieben.

P AP syst. mm Hg

Abb. 13



36 mal wurde bei Kindern mit einer pulmonalen Hypertonie eine Operation durchgeführt (Tab. 18).

P AP	AV-Kanal						VSD							
	k	E	tk	E	tk+p	E	p	E	tk	E	tk	E	tk+p	E	p	E
-5o	4	-	-	-	-	-	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-
-75	4	-	1	-	-	-	2	2	1	1	-	-	2	o	1	-
-1oo	1	-	3	1	1	-	2	1	-	-	1	1	-	-	-	-
>1oo	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S	1o	1	4	1	1	-	5	3	4	1	1	1	2	o	1	-

	PDA		ASD		IstA	
	k	E	k	E	k	E
-5o	1	-	1	-	1	-
-75	3	1	-	-	-	-
-1oo	1	-	-	-	-	-
>1oo	1	-	-	-	-	-
S	6	1	1	-	1	-

alle Fälle		
k	22	E3
tk	5	E2
tk+p	3	Eo
p	6	E3
S	36	8

Tab. 18

P AP = syst. Druck in der A.pulmonalis
k = korrektive Operation
tk= teilkorrektive Operation (Unterbindung eines PDA bei anderen Vitien)
p = Palliativ-Operation (Banding der A.pulmonalis)
E = Exitus
S = Summe

Das mittlere Operationsalter betrug 48,37 Monate = 4 Jahre. Das jüngste Kind war bei der Operation 2 Monate alt, das älteste 187 Monate = 15 7/12 Jahre. Bei den 36 Operationen starben 8 Kinder, das sind 22,22%. Die Letalität bei den einzelnen Herzfehlern sah folgendermaßen aus (Tab. 18): VSD 25%, AV-Kanal 25,oo% und PDA 16,67%.
Bemerkenswert erscheint, daß sämtliche Todesfälle nach einer Operation einen Druck in der A.pulmonalis von größer als 5o mm Hg aufwiesen. Zwei Fälle (beide mit AV-Kanal) mußten jeweils zweimal operiert werden. Bei dem einen wurde im Alter von 14 Monaten eine Palliativ-Operation (Banding) durchgeführt, und dann im Alter von 46 Monaten der Defekt

korrektiv mit gutem Erfolg verschlossen. Bei dem anderen zeigte die erste Korrektiv-Operation im Alter von 6o Monaten keinen bleibenden Erfolg, so daß im Alter von 78 Monaten ein Rezidiv operiert werden mußte.
Drei Fälle zeigten zum Zeitpunkt der Operation bereits eine fixierte pH (sie gehörten alle zur Gruppe III - P AP bis 1oo mm Hg). Zwei davon starben kurz nach dem Eingriff. Insgesamt starben von 61 Fällen mit pH 2o, das sind 32,79%.

	n	E	Rel-%
AV-Kanal	32	11	o,34
PDA	9	3	o,33
VSD	16	5	o,31
ASD	3	1	o,33
IstA	1	-	o
S	61	2o	

Tab. 19

n = Zahl der Fälle mit pH
E = Exitus
Rel-% = Relativ-%
S = Summe

Das durchschnittliche Todesalter lag bei 22,9 Monaten. Das durchschnittliche Todesalter betrug bei den Kindern mit einem VSD 3o,4 Monate, mit AV-Kanal 21,27 Monate und mit PDA 19 Monate.
Von den 2o Fällen starben 9 im 1. Lebensjahr (45%), 4 im 2. Lebensjahr (2o%), 3 im 3. Lebensjahr (15%), 1 im 4. Lebensjahr, 2 im 5. Lebensjahr und 1 war älter als 5 Jahre. 2/3 der Todesfälle ereigneten sich bereits während der ersten 2 Lebensjahre. Als Todesursache wurde in 8 Fällen Herzversagen nach Operation angegeben, davon 3 mal mit Pneumonie.
- in 1o Fällen Herzversagen nach einem respiratorischen Infekt
- und in 2 Fällen war die genaue Todesursache nicht bekannt.

Bei 3 von 16 Fällen der Gruppe B (Verdacht auf ein best. Vitium) sowie 2 Fälle von 36 der Gruppe C (Verdacht auf

Vitiumcordis) wurde der Verdacht geäußert, daß eine pulmonale Hypertonie vorliegen könne. In der Gruppe B bestand bei einem Fall der Verdacht auf einen AV-Kanal, beim zweiten der Verdacht auf einen AV-Kanal oder einen VSD, und beim dritten der Verdacht auf einen Truncus art. communis. Der Verdacht auf eine pH wurde auf Grund klinischer Symptome wie Cyanose (4 mal), Dyspnoe (1 mal), betontem bzw. akzentuiertem 2. Pulmonalton (5 mal) gestellt. 3 von den 5 Fällen der Gruppen B und C starben, die anderen zwei lebten 197o und 1972 im Alter von 11 und 12 Jahren noch. Das Todesalter der 3 Pat. war 6,7 und 25 Monate (Mittelwert 13 Monate). Die Todesursache lautete zweimal Herzversagen bei Bronchopneumonie und einmal Herzversagen bei hyperpyretischer Toxikose.

Bei 56 Patienten der Gruppe A mit sicher diagnostiziertem Herzfehler ergab sich kein Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie (47,86%). Durch eine Herzkatheteruntersuchung wurde dieser Befund allerdings nur bei 15 Patienten gesichert (2o,83% der katheterisierten Fälle), bei den übrigen 41 wurde die Diagnose klinisch (1 Fall) oder erst bei der Sektion gestellt, wobei kein Hinweis auf das Vorliegen einer pH in den Unterlagen zu finden war.
Es handelte sich um 16 Fälle mit AV-Kanal, 15 mit VSD, 12 mit PDA, 4 Fälle mit einer Fallot`schen Tetralogie, 3 mit ASD, 2 mit Aortenatresie (davon ein Fall mit zusätzlichem AV-Kanal), und je ein Fall mit einer Pulmonalstenose, einem Aneurysma des Ventrikelseptums (mit zusätzlichem VSD), einem single Ventricle und einem abnormen Muskelbündel des Conus pulmonalis. Die 15 durch Herzkatheter gesicherten Fälle ohne pulmonale Hypertonie sollen nun näher betrachtet werden. Hier lagen folgende Vitien vor:

AV-Kanal + supravalv. PST + supravalv. AOST	1
AV-Kanal + valv. und infund. PST	2
AV-Kanal + supravalv. und periphere PST	1
AV-Kanal + supravalv. AOST	1
AV-Kanal + FHSS	1
AV-Kanal	1

VSD + periphere PST	1
VSD + valv. und infund. PST + ASD	1
VSD + FHSS + Dysphagia lusoria	1
Fallot IV	1
Fallot IV + AV-Kanal	1
Valv. und infund. PST + VSD	1
Aneurysma des Ventrikelseptums + VSD	1
ASD + Dysphagia lusoria	1

11 der 15 Patienten waren männlichen Geschlechts, 4 weiblichen Geschlechts.
7 der 15 Patienten wiesen verschiedene Formen der Pulmonalstenose auf, 2 zeigten eine Fallot´sche Tetralogie, 1 ein Aneurysma des Ventrikelseptums, das eine Einengung des Ausflußtraktes des rechten Ventrikels verursachte - 1o der 15 Patienten ohne pH wiesen also eine Verengung der Ausflußbahn des rechten Herzens auf.
Das Durchschnittsalter bei der klinischen Erstuntersuchung lag bei 18,3 Monaten. 11 von 15 Patienten wurden erstmals im 1. Lebensjahr untersucht. Das Durchschnittsalter bei der endgültigen Diagnosestellung lag bei 38 Monaten, im 1. Lebensjahr wurde die genaue Diagnose bei 6 Patienten gestellt. In 6 Fällen (4o,oo%) wurde eine korrektive Operation mit gutem Erfolg durchgeführt. Das durchschnittliche OP-Alter lag bei 91,6 Monaten. Alle 15 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Auswertung noch.
Der mittlere Druck im rechten Ventrikel lag bei den 1o Fällen mit einer Stenosierung in der Ausflußbahn des rechten Herzens bei 95,58 mm Hg syst., der mittlere Druck in der A. pulmonalis bei 27,5 mm Hg syst.,und der mittlere Druck im rechten Vorhof bei 5,91 mm Hg syst. In 4 Fällen lag ein reiner Li-Re-Shunt vor, ebenfalls in 4 Fällen ein gekreuzter Shunt, und in 2 Fällen ein reiner Re-Li Shunt. 3 Fälle wurden 2 mal katheterisiert. Zwischen 1. und 2. Untersuchung vergingen im Durchschnitt 34 Monate.

Die Abbildung 14 zeigt das Verhalten der Druckwerte im rechten Ventrikel und in der A.pulmonalis.

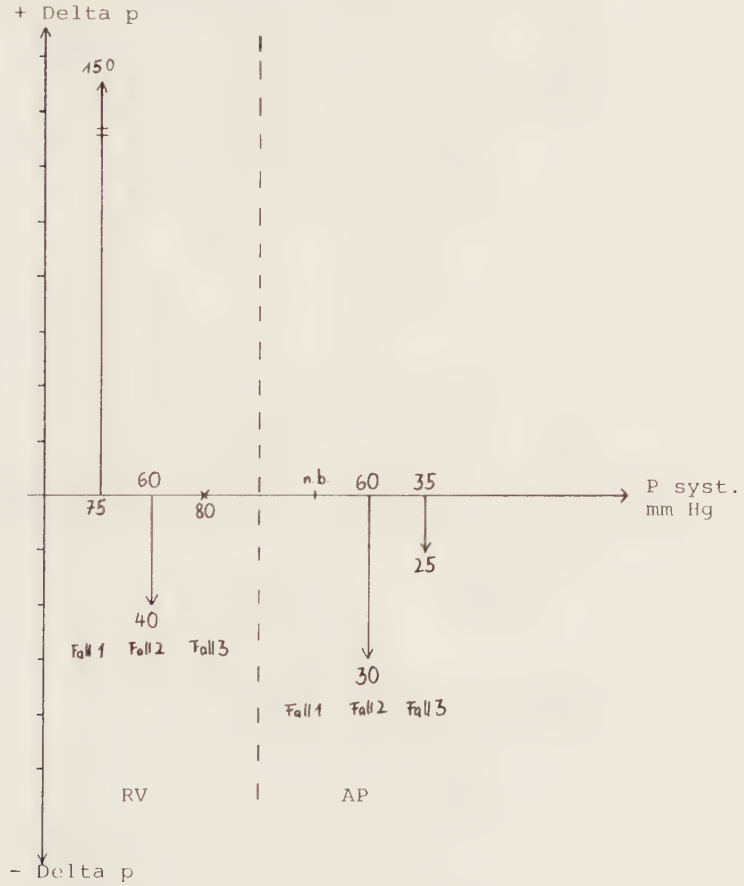


Abb. 14

Delta p = Druckänderung in mm Hg
x = Druck bleibt gleich
n.b. = Druck in der A.p. konnte nicht gemessen werden.
RV = rechter Ventrikel
AP = Arteria pulmonalis

Chromosomenbefunde

Bei 87 Kindern konnte der klinisch diagnostizierte Morbus Down durch Chromosomenuntersuchungen gesichert werden. 76 der 87 Kinder zeigten eine reine Trisomie 21,6 hatten ein Mosaik und 5 einen Translokationsmongolismus.

Trisomie 21	82	94,25%
-davon Mosaik	6	6,9%
Translokation	5	5,75%
-G/G Trans.	3	
-D/G Trans.	2	

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei Geburt eines Kindes mit einer freien Trisomie 21 betrug 32,13 Jahre, bei Geburt eines Kindes mit Translokationsmongolismus 3o,6 Jahre. Auffallend war, daß alle 5 Kinder mit Translokationsmongolismus einen AV-Kanal als zusätzliche Herzmißbildung aufwiesen, während dieser Chromosomenbefund bei den anderen Formen von Herzfehlern nicht gefunden wurde.

Familiäres Vorkommen von Down-Syndrom

In 9 Fällen (2% aller Fälle mit Down-Syndrom) konnte ein familiär gehäuftes Vorkommen von Morbus Down festgestellt werden. 5 Patienten hatten Geschwister, die ebenfalls einen Mongolismus aufwiesen, bei 3 waren in der Sippe weitere Fälle mit Down-Syndrom aufgetreten. In 2 Fällen wies die Mutter bei der Chromosomen-Untersuchung einen Mosaik-Befund auf (Tab. 2o).

Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt des ersten Kindes mit Down-Syndrom betrug 3o.56 Jahre, im Vergleich dazu war das Durchschnittsalter der Mütter bei allen Kindern mit Down-Syndrom 34,o2 Jahre.

Casus	Chrom.	zusätz.Mißbild.	Verwandter mit Down-Syndrom	Alter der Mutter bei Geb.	Chrom. der Mutter
1	Tri.21	-	Bruder mit Duodenalstenose + Verd. VSD	25J/26J	unauffällig.
2	nicht bekannt	-	Bruder	23J/26J	nicht bekannt
3	Tri.21	-	Schwester mit Duodenalstenose	27J/36J	unauffällig
4	nicht bekannt	-	Schwester mit Analatresie + PDA	45J/49J	nicht bekannt
5	Tri.21	-	Schwester	22J/25J	Mosaik
6	nicht bekannt	-	Cousine 1. Grades	4o J	nicht bekannt
7	Tri.21	PDA+ASD	Tante	26J	unauffällig
8	Tri.21	VSD+ASD II	In der Verwandschaft des Vaters sei ein Fall von M. Down aufgetreten	38J	nicht bekannt
9	Tri.21	VSD+ASD	-	29 J	Mosaik (6% trisome Zellen, 2 ältere Geschwister der Pat. gesund)

Tab. 2o

Zwillinge

Insgesamt wurden 4 der Kinder mit Down-Syndrom als Zwillinge geboren, das sind o,89% aller Fälle mit Down-Syndrom. Es handelt sich um 2 Jungen und 2 Mädchen. Nur in einem Fall wurde Zweieiigkeit festgestellt, da jedoch bei den anderen 3 Zwillingspaaren der andere Teil gesund und außerdem bei zweien auch eine Geschlechtsdifferenz bestand, müssen auch diese als zweieiig betrachtet werden.

Andere Mißbildungen

Von den 451 Kindern mit Morbus Down wiesen 69 außer einem Vitium cordis congenitum noch weitere Mißbildungen auf. Somit ergibt sich eine Quote an zusätzlichen Mißbildungen von 15,3%. 37 der 69 Kinder waren männlichen Geschlechts, 32 weiblichen Geschlechts. Von 21o Kindern mit angeborenem Vitium cordis wiesen 36 = 17,14% eine weitere Mißbildung eines anderen Organs oder Körperteils auf, von 241 Kindern ohne Vitium 33 = 13,69%. Insgesamt waren 13 Formen von Mißbildungen 1o5 mal vertreten; nicht mit berücksichtigt wurden Nabelhernien, Rectusdiastase und Strabismus, welche in einem sehr hohen Prozentsatz der Kinder mit Morbus Down zu finden waren. (Tab. 21)

Mißbildungen der Extremitäten	25
Mißbildungen des Gesichts	6
Mißbildungen des übrigen Skeletts	9
Mißbildungen der Sinnesorgane	6
Mißbildungen des Gehirns und Rückenmarks	5
Mißbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege	1o
Mißbildungen der Geschlechtsorgane	1o
Mißbildungen der Lunge	2
Stenosen und Atresien des Magen-Darm-Kanals	22
Andere Mißbildungen des Magen-Darmtraktes	4
Mißbildungen von Leber- und Gallenwegen	2
Hernien (ohne Nabelhernien und Rectusdiastase	3
sonstige	1
Summe	1o5

(Tab. 21)

Es dominierten die Mißbildungen des Magen-Darmtraktes und der Extremitäten mit jeweils annähernd 25% aller Fälle mit Mißbildungen, gefolgt von den Mißbildungen des Urogenitaltraktes mit 19% und des übrigen Skeletts mit 9%. Diese 3 Systeme (Skelett, Magen-Darm-Trakt und Urogenitalsystem) vereinigten mehr als 3/4 aller Mißbildungen auf sich. Besonders erwähnt werden sollen hier die Atresien und Stenosen des Magen-Darm-Kanals, deren häufiges Vorkommen beim Morbus Down von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (7,9,42). Wir fanden bei unserem Krankengut 14 mal eine Duodenalstenose, die in 5 Fällen durch ein Pancreas anulare verursacht wurde, 3 mal eine Duodenalatresie mit Oesophagus-Trachealfistel.
Weiter soll hier noch ein mongoloider Knabe erwähnt werden, der eine akute myeloische Leukämie sowie einen ASD aufwies und im Alter von 3 Monaten starb, sowie ein Mädchen mit angeborenen Bronchiektasien, wobei nicht sicher zu entscheiden ist, ob hier nicht ein Fall von Mucoviszidose vorlag, da zusätzlich noch eine chron. Pankreatitis beschrieben wurde. Bei 4 Kindern mit M.Down fand sich außerdem ein Diabetes mellitus, das sind o,89% aller Fälle mit M. Down. Das jüngste Kind war bei Feststellung des Diabetes 7 Jahre alt, das älteste 11 Jahre, das Durchschnittsalter bei Feststellung des Diabetes betrug 9,5 Jahre. 2 der Kinder waren männlichen, 2 weiblichen Geschlechts. 1 Kind hatte zusätzlich noch einen Herzfehler (AV-Kanal). In 8 Fällen konnten bei Geschwistern von Kindern mit Morbus Down andere Mißbildungen festgestellt werden. (Tab. 22).
Das durchschnittliche Alter der Mütter bei Geburt des Kindes mit Down-Syndrom betrug 34,63 Jahre und differierte damit nicht von dem Durchschnittsalter aller Mütter bei Geburt ihres Kindes mit Down-Syndrom.

Casus	Chrom.Befund	zusätz.Mißbild.	Alter der Mutter bei Geburt des Pat.	Chrom. der Mutter	Geschwister
1	nicht bekannt	Skoliose bei Hemivertebral-wirbelbildung	29J	n.b.	2, ein+9J Anencephalus
2	nicht bekannt	-	38J	n.b.	3, ein Bruder starb als Sgl. mit angeb. Vitium.
3	nicht bekannt	-	41J	n.b.	4, 3 starben, das 3. an einer Meningocele
4	Tri.21	AV-Kanal+PDA	24J	n.b.	2, eine 3 Jahre ältere Schwester starb,ASDI
5	nicht bekannt	AV-Kanal	38J	n.b.	2, eine ältere Schwester starb an Leukämie
6	nicht bekannt	-	29J	n.b.	Bruder,+5J ohne rechte Hand geboren
7	nicht bekannt	Verdacht auf VSD	35J	n.b.	3, eins +8J starb an lumbaler Meningocele
8	nicht bekannt	AV-Kanal	43J	n.b.	älterer Bruder beidseits Klumppfüße

n.b. = nicht bekannt

+ 9J = Geschwister 9 Jahre älter als Patient

Tab. 22

Familiäre Häufung von Herzfehlern

Ein Hinweis für familiäres Vorkommen von angeborenen Vitien bei Verwandten von Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum fand sich in 8 Fällen (3,81% aller Fälle mit Down-Syndrom und Vitium cordis).
4 mal hatte noch ein Geschwister einen angeborenen Herzfehler, 1 mal die Mutter, 1 mal die Großmutter, sowie je einmal ein Onkel, eine Tante und ein Neffe 1. Grades (Tab. 23)
5 der Patienten waren weiblichen, 3 männlichen Geschlechts.
5 der betroffenen Familienmitglieder waren weiblichen Geschlechts, 2 männlichen, und bei 2 ergab sich kein Hinweis auf die Geschlechtszugehörigkeit.

Casus	Chrom.-Satz	Art des Vitium	Verwandtschaftsgrad	Sonstiges
1 männl.	n.b.	VSD oder AV-Kanal	Schwester +7J Verdacht auf Vitiumcord. con., Tante habe auch congen. Vitium	Schwester +5J gesund
2 weibl.	n.b.	single ventricle	1 Geschwister +1J, starb im Alter von 6 W an congen. Vitium	2 Geschw. +5J, +3J. gesund
3 weibl.	47XXG+	ASD,VSD,PDA IstA	Halbschwester, ASD	
4 weibl.	47XXG+	AV-Kanal,PDA	Schwester,+3J, ASDI starb im Alter von 8 Monaten	Schwester +2J gesund
5 männl.	Mosaik	ASD, VSD	Mutter habe angeb. Herzklappenfehler	Schwester +4J gesund
6 weibl.	n.b.	VSD	Großmutter mütterlicherseits angeb. Herzfehler	Bruder +1oJ, gesund
7 weibl.	47XXG+	VSD oder AV-Kanal	Onkel väterlicherseits angeb. Herzfehler	-
8 männl.	47XYG+	VSD oder AV-Kanal	Neffe 1. Grades sei wegen angeborenem Herzfehler operiert worden.	Schwester +7J, gesund Bruder +1J, gesund

+5J = Geschwister 5 Jahre älter als Pat.

Tab. 23

DISSKUSSION

Seit John Langdon Down im Jahre 1866 erstmals das nach ihm benannte Krankheitsbild des Down-Syndroms beschrieben hatte (27), wurde immer wieder auf das gehäufte Vorkommen von angeborenen Herzfehlern beim Down-Syndrom (Synonyma: Morbus Down, Mongoloidismus, mongoloide Idiotie, Mongolismus) hingewiesen. Garrod (35) sowie Thomson (9o) kommt das Verdienst zu, erstmals auf dieses Zusammentreffen aufmerksam gemacht zu haben. Die erste deutsche Arbeit über den Mongolismus stammt von Neumann (63). Sein Versuch, den Mongolismus von anderen Idiotie-Formen abzugrenzen, stieß auf heftigen Widerstand Virchows.

Das häufige Zusammentreffen von M.Down mit angeborenen Angiocardiopathien wurde von vielen Untersuchern immer wieder bestätigt und betrug je nach Untersucher zwischen 4% und 1o% aller Kinder mit angeborenen Angiokardiopathien (3,1o, 23). Umgekehrt schwanken die Angaben der einzelnen Autoren über das Vorkommen von congenitalen Vitien bei Kindern mit Down-Syndrom zwischen 7% und 7o% (Tab. 24 zeigt eine Auswahl aus der Literatur). Daß das häufige Vorkommen von angeborenen Herzfehlern bei Chromosomenabnormalitäten nicht nur auf das Down-Syndrom beschränkt ist, belegt Polani (7o), der bei gonosomalen Mißbildungen eine durchschnittliche Häufigkeit von angeborenen Angiocardiopathien von 3 1/2% fand, bei autosomalen Mißbildungen dagegen eine Häufigkeit von durchschnittlich 57%! In einer Zusammenstellung von 9 Serien fand Polani eine durchschnittliche Häufigkeit von angeborenen Vitien bei 23,3% der Kinder mit Morbus Down, wenn sie klinisch diagnostiziert wurden, dagegen bei 53% (aus 6 Serien), die einer Autopsie unterzogen worden waren, und bei 4o% (2 Serien) aus einem gemischten Krankengut (sowohl klinisch als auch durch Sektion diagnostiziert).

Das gehäufte Vorkommen eines Ostium primum-Defektes des Herzens bei mongoloiden Kindern wurde erstmals von Abbott (1) beschrieben, während Taussig (89) vor allem die Häufung des persistierenden Ostium atrioventriculare betonte.

	Zahl der Vitien	Untersuchungsgut	Zahl aller Fälle
Kaiser&Schmid (1952)	22,5%	klinisch	245
Hanhart (196o)	28,5%	gemischt	8oo
Liu and Corlett (1959)	36,3%	gemischt	44
Esen (1957)	38,8%	Autopsie	31
Rowe and Uchida (1961)	4o,2%	gemischt	174
Evans (1949)	45,o%	Autopsie	63
Cullum and Liebmann (1964) §	46,4%	gemischt §	367
eigene Fälle	46,55%	gemischt	451
Cumming (1962)	5o,o%		8o
Grölkinger & Schmidt (1957)	52,8%	gemischt	7o
Laursen (1976)	56,o%	gemischt	144
Berg et al. (1959)	56,o%	Autopsie	141

§ Zusammenfassung von 5 Studien (23)

Tab. 24

	Soudon et al.	Laursen	Tandon et al.	Cullmann & Liebmann	Rowe & Uchida	eigene	§
AV-Kanal	47%	19%	6o%	24,5%	36%	41,o%	36,6%
VSD	36%	49%	29%	25,9%	33%	26,5%	31,4%
ASD	6%	4%	1,8%	7,2%	9%	5,1%	9,9%
PDA	-	6%	1,8%	5,o%	1o%	18%	7%
Fallot IV	11%	8%	5,5%	1o,8%	1%	6%	6,4%

§ : 5 Studien zusammengefaßt bei Cullum and Liebmann (23)

Tab. 25

In der Tat findet man diese beiden Herzmißbildungen gehäuft beim Mongolismus verglichen mit nicht mongoloiden Kindern mit angeborenen Herzfehlern (3,23,85).
Andere Formen von angeborenen Angiokardiopathien finden sich in etwa gleicher relativer Verteilung wie bei nicht mongoloiden Kindern, auffallend ist aber das seltene Auftreten von Mißbildungen der großen Gefäße, insbesondere auch der Transposition der großen Gefäße (7,8o), nur Hambach (4o) fällt hier mit seinen 6 publizierten Fällen (von 17 Autopsien mongoloider Kinder) etwas aus dem Gesamtbild.
Tab. 25 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der von uns gefundenen Fälle im Vergleich mit den in der Literatur angeführten Zahlen. Auch bei unseren Patienten machten der AV-Kanal, ASD, VSD und PDA über 9o% aller gefundenen Vitien aus. Erstaunlicherweise scheint die Rate der extracardialen Mißbildungen bei den Kindern mit Down-Syndrom nicht höher zu sein als bei normalen Kindern mit congenitalen Vitien. So fanden Boesen (1o) bei 11,5%, Apitz und Stoermer (3) bei 21% und Apitz und Beuren (2) bei 25,6% ihrer Kinder mit congenitalen Vitien noch extracardiale Mißbildungen. Diese Zahlen zeigen keinen ins Gewicht fallenden Unterschied zu denen von Rowe und Uchida (8o), die bei 17,6% ihrer Fälle mit Down-Syndrom und Vitium cordis und bei 18% der Fälle mit Down-Syndrom ohne Vitium eine extracardiale Mißbildung fanden. Auch unser Krankengut zeigte eine vergleichbare Rate an extracardialen Mißbildungen, nämlich 17,1% bei den Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis und 13,7% bei Kindern mit Down-Syndrom ohne Vitium. Berg et al. (7) fanden bei 21,5% ihrer Fälle mit Down-Syndrom und Vitium und bei 27,4% der Fälle mit Down-Syndrom ohne Vitium eine zusätzliche extracardiale Mißbildung, doch mag das im Vergleich zu unseren Zahlen etwas vermehrte Vorkommen extracardialer Mißbildungen dadurch zustandekommen, daß ihr Krankengut aus Autopsiefällen bestand, während bei unserem gemischten Krankengut und dem von Rowe und Uchida doch wohl manche Mißbildung zum Beispiel der inneren Organe, die nur bei der Autopsie entdeckt werden könnte, der klini-

schen Untersuchung verborgen blieb.
Wie bei anderen Autoren (7,9,15,42,8o) dominierten auch bei unseren Kindern die Mißbildungen des Magen-Darm-Traktes und hier vor allem die Stenosen und Atresien, auch eine Begleiterscheinung des Mongolismus, die noch keine hinreichende Erklärung fand. Von den meisten Autoren (7,3o,56,6o, 8o,83) wird auf die hohe Todesrate bei den Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum hingewiesen. So hatten von 53 Todesfällen bei Rowe und Uchida (8o) 32 (6o,4%) einen angeborenen Herzfehler, bei Evans (3o) waren es 28 von 63 Todesfällen (44,44%), bei unseren Patienten wiesen 98 von 174 Todesfällen ein congenitales Vitium cordis auf (56,32%).
Auch betonten die obengenannten Untersucher die hohe Sterblichkeit der Kinder mit Down-Syndrom und Vitium cordis im 1. Lebensjahr. Laursen (56) wies nach, daß nur 61% der männlichen Kinder und 71% der weiblichen Kinder seines Krankengutes diese Periode überlebten. Liu und Corlett (6o) machten darauf aufmerksam, daß mongoloide Kinder mit einem congenitalen Vitium nach dem ersten Lebensjahr eine gleiche Überlebenschance hätten wie mongoloide Kinder ohne einen angeborenen Herzfehler. Von 28 Todesfällen mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum starben bei Evans (3o) 26 (92,86%) im 1. Lebensjahr. Vergleichbare Zahlen fanden sich bei den anderen Untersuchern:
Berg et al. (7) 54 von 79 (68%), Shaher (83) 9 von 11; auch von unseren 97 Todesfällen mit einem congenitalen Vitium starben 74 (75,51%) während des ersten Lebensjahres (Seite 7). Ein weiterer Punkt der Übereinstimmung war die Todesursache, die in den meisten Fällen als Lungeninfektion, vor allem Bronchopneumonien, angegeben wurde (56,6o,83).
Auch bei unserem Krankengut erlagen 5o% der Fälle einem pneumonischen Geschehen. Dies mag zum einen mit der seit langem bekannten erhöhten Anfälligkeit von Kindern mit Shuntvitien für infektiöse Lungenprozesse zusammenhängen, zum anderen aber wird auch, wie jüngst publiziert wurde (58), ein bei Säuglingen mit Down-Syndrom vorkommender T-Immun-

system-Defekt sowie erniedrigter IgG-Spiegel eine Rolle spielen. Übereinstimmung herrschte bei der Beurteilung der Lebensaussichten von mongoloiden Kindern ohne Vitium cordis im Vergleich zu solchen mit Vitium cordis: annähernd 2/3 der Kinder bei Rowe und Uchida (8o), die während des ersten Lebensjahres starben, wiesen einen angeborenen Herzfehler auf, dagegen starben nur ein Drittel der mongoloiden Kinder ohne Vitium cordis im gleichen Zeitraum. Esen (29) führte auf, daß 9 von 12 seiner Kinder mit Morbus Down und congenitalem Vitium innerhalb der ersten zwei Lebensjahre gestorben waren, dagegen nur 3 von 19 ohne congenitales Vitium. Nach Fabia und Drolette (32) lebten nach 1o Jahren nur noch 45% der männlichen und 32% der weiblichen Kinder mit Morbus Down und Vitium cordis congenitum, dagegen noch 75% der Kinder mit Morbus Down ohne Vitium cordis congenitum. Diese Zahlen bringen deutlich zum Ausdruck, daß dem Herzfehler bei Kindern mit Down-Syndrom eine überragende Rolle als Letalitätsfaktor zukommt.

Daß das Alter der Mutter einen wesentlichen Faktor bei der Pathogenese des Mongoloidismus darstellt, wurde von verschiedenen Autoren wiederholt festgestellt (Penrose (65), Hanhart (42), Matsunaga (in 93) u.a. Andererseits wiesen Jenkins (46) und Penrose (65) darauf hin, daß das väterliche Alter keinen Einfluß auf das Zustandekommen des M.Down habe. Abb. 15 und 16 zeigt die bei unseren Probanden gewonnene Kurve der Altersverteilung der Eltern mongoloider Kinder bei Geburt dieses Kindes. Wie bei Penrose (65) zeigt auch bei uns die Kurve mütterlichen Alters bei Geburt des mongoloiden Kindes einen zweigipfeligen Verlauf mit einem ersten Höhepunkt bei 25 bis 3o Jahren und einem zweiten, deutlich höheren Gipfel bei 4o Jahren. Nach Penrose (65) wirkt sich die Verteilung der Häufigkeit des Down-Syndroms in einer gegenüber der Normalbevölkerung charakteristisch verschobenen Kurve aus, die binodal konstruiert ist und 2 Klassen repräsentiert, eine altersunabhängige und eine altersabhängige, welche im Verhältnis o,22:o,78 gedacht werden. Das durchschnittliche Alter der Mütter mongoloider Kinder wurde von den verschiede-

nen Autoren um die 35 Jahre angegeben (Matsunaga, in 93, 32,6 J, Rowe und Uchida 33,5 J.(8o); Renwick et al 33,7 J (74); Collmann und Stoller 33,7 J.(21); Liu und Corlett 34, 5J (6o); Penrose 36,6 J (65). Damit korreliert gut der von uns bei unserem Krankengut gefundene Wert von 34,1 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Mütter normaler Kinder wird dagegen in der Literatur mit 28 Jahren angegeben (Penrose 28,6, Collmann und Stoller 27,9 Jahre).

Hanhart (42) stellte bei seinen 8oo Fällen von Down-Syndrom bei isolierten Fällen ohne Familiarität ein Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt des betroffenen Kindes von 35,52 Jahren fest, bei den familiären Fällen lag dies mit 33 Jahren deutlich niedriger. Eine ähnliche Feststellung machte Penrose (65). Auch bei unserem Krankengut lag das Durchschnittsalter bei den Müttern der familiären Fälle mit 3o,56 Jahren deutlich niedriger.

Einen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung von Müttern mongoloider Kinder mit Vitium cordis congenitum und von Müttern mongoloider Kinder ohne Vitium konnten wir wie auch andere Untersucher (Liu und Corlett (6o), Silvermann (84), Lilienfeldt (59) nicht finden (siehe auch Abb. 2o).

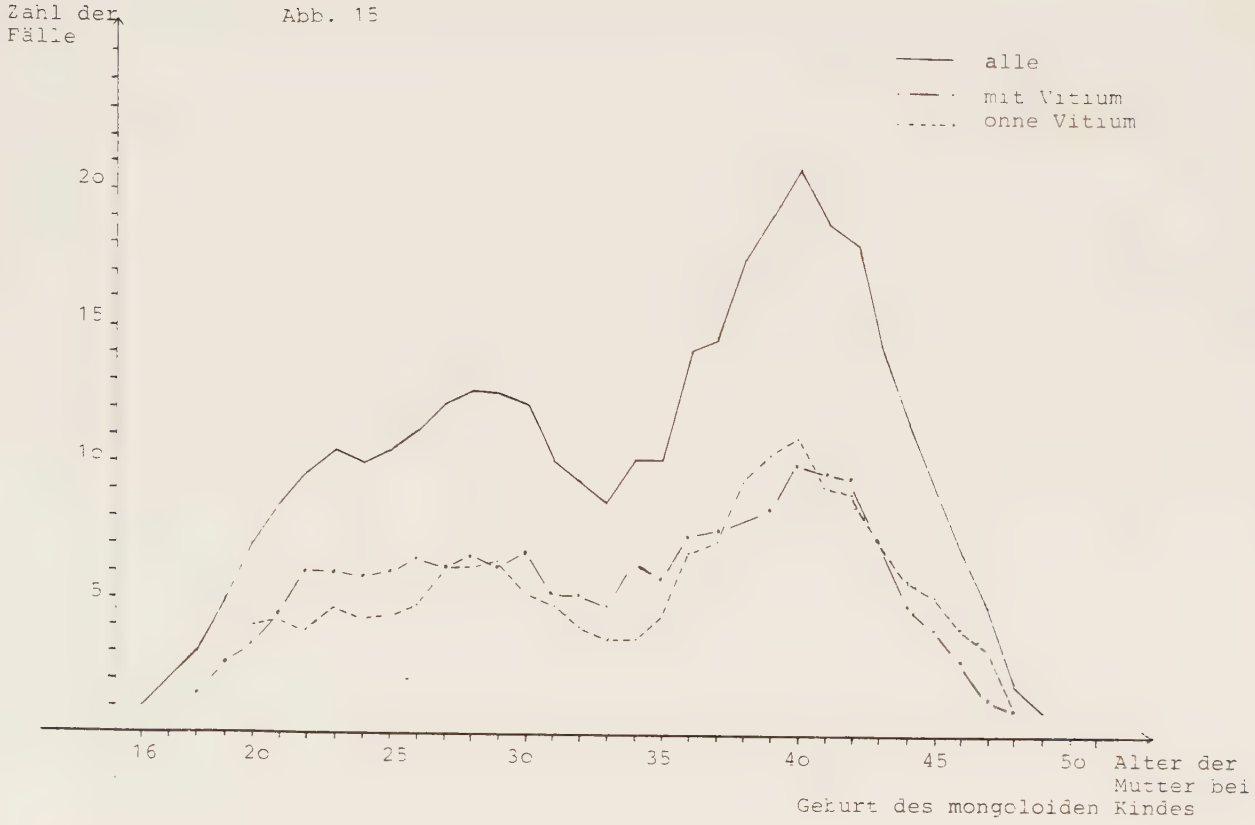
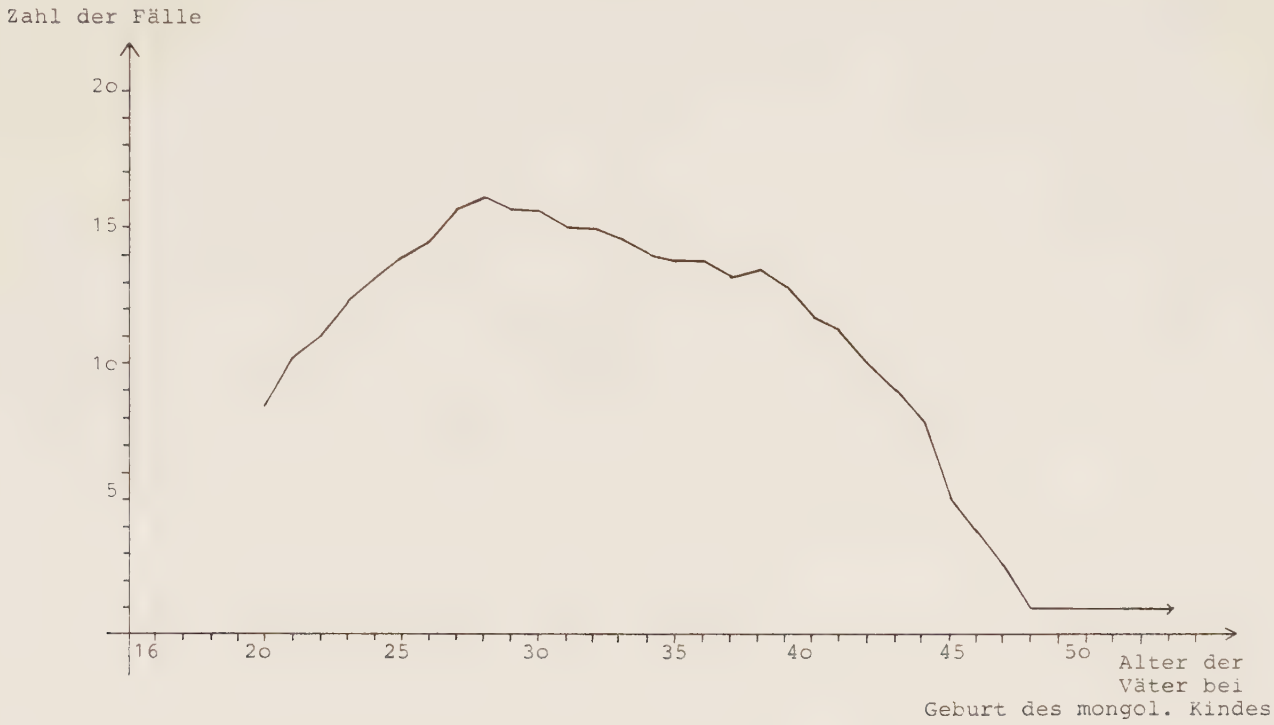

Zahl der Fälle
Abb. 15
alle
mit Vitium
ohne Vitium
20
15
10
5
16
20
25
30
35
40
45
50
Alter der Mutter bei Geburt des mongoloiden Kindes

Abb. 16


Zahl der Fälle
2o
15
1o
5
16
2o
25
3o
35
4o
45
5o
Alter der
Väter bei
Geburt des mongol. Kindes

In jüngster Zeit wiesen verschiedene Autoren auf das gehäufte Vorkommen und frühzeitige Eintreten einer pulmonalen Hypertonie bei Kindern mit Down-Syndrom und angeborenen Herzfehlern hin. (16,39,53,56,83,86). Schon im Jahre 1959 beschrieben Liu und Corlett bei 2 ihrer 9 katheterisierten Fällen ein Eisenmenger-Syndrom, 5 Patienten hatten einen erhöhten Druck in der A.pulmonalis. Shaher (83) fand bei seinen 39 Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum bei 22 Patienten eine pulmonale Hypertonie mit einem syst. Druck in der A.pulmonalis auf Systemhöhe und wies auf den frühzeitigen Eintritt einer Eisenmenger-Reaktion hin. Bei der Mehrzahl seiner Patienten trat diese im Alter von 3 Jahren auf. Laursen (56) fand bei 24 Kindern mit Down-Syndrom und VSD praktisch bei allen eine pulmonale Hypertonie (syst. Druck in der A.pulmonalis höher als 4o mm Hg), 9 davon hatten einen syst. Druck in der A. pulmonalis höher als 75 mm Hg, 1o Patienten zeigten eine Eisenmenger-Reaktion. Außerdem wiesen von 9 Patienten mit einem AV-Kanal immerhin 7 eine pulmonale Hypertonie auf. Kreutzer et al. (53) legten dar, daß von ihren 19 Kindern mit Morbus Down und congenitalem Vitium 97,7% eine schwere Lungengefäßobstruktion zeigten, während sie diese bei einer Vergleichsgruppe von herzkranken Kindern ohne Down-Syndrom nur in 21,2% der Fälle fanden. Auch sie wiesen auf das frühere Eintreten dieser Komplikation bei Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum hin.
Soudon (86) fand bei fast allen seinen untersuchten Kindern mit Down-Syndrom und congenitalem Vitium einen hohen Druck in der A.pulmonalis, ebenso aber auch bei einer Vergleichsgruppe mit Vitium, aber ohne Down-Syndrom; allerdings war bei diesen der pulmonale Blood-Flow höher als bei den Kindern mit Down-Syndrom. Er schloß daraus, daß der hohe Druck in der A.pulmonalis beim Down-Syndrom Folge eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes sei. Chi und Krovetz (16) beobachteten, daß von 21 Fällen mit Eisenmenger-Reaktion, die sie im Verlauf von 1o Jahren gesehen hatten, 7 einen Morbus Down aufwiesen. Nur 1o% ihrer 69 Kinder mit Down-

Syndrom und Vitium cordis congenitum hatten einen normalen Druck in der A. pulmonalis, dagegen 76% einer Kontrollgruppe von 315 Kindern mit Vitium ohne Morbus Down. Von 5 Kindern mit Down-Syndrom und ASD zeigten 4 eine pulmonale Hypertonie, von 41 Kindern der Kontrollgruppe mit ASD nur 1, ähnlich war die Zusammensetzung beim VSD (2o von 24 Kindern mit Down-Syndrom pH, dagegen 42 von 1o3 der Kontrollgruppe) und bei den Endocardkissendefekten (5 von 6 mit Down-Syndrom hatten einen pH). Die Autoren wiesen darauf hin, daß ihre Kinder mit Down-Syndrom zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung signifikant jünger (3,6 Jahre) als die Kontrollgruppe ohne Morbus Down (6,2 Jahre) waren.
Auch bei unserem Krankengut fand sich eine ähnlich hohe Rate von pulmonaler Hypertonie wie bei den zitierten Autoren - 57 von 68 katheterisierten Kindern (83,83%) wiesen eine pulmonale Hypertonie auf. Das durchschnittliche Lebensalter bei Stellung der Diagnose pH betrug 3 4/12 Jahre und korrespondiert gut mit dem von Chi und Krovetz gefundenen Wert (16). Eine Reaktion im Sinne des Eisenmenger-Syndroms fanden wir nicht so häufig wie die obengenannten Autoren, doch zeigten immerhin 19,7% unserer Fälle mit pulmonaler Hypertonie eine derartige Reaktion (Durchschnittsalter bei Stellung der Diagnose 4 2/12 Jahre). Tab. 26 gibt einen Vergleich der in der Literatur gefundenen Werte mit den eigenen.

	M.D.+CHD	mit pH	Eisenmenger % der pH-Fälle	Kontrollgruppe mit CHD ohne M.Down	mit pH
Kreutzer et al.	19	97,7%	-	33	21,2%
Chi+Krovetz	69	9o%	-	315	24%
Liu+Corlett	9	55,6%	4o%	-	-
Shaher et al.	39+	56%	-	-	-
Laursen	33§	93,9%	45%	-	-
eigene	68§	83,8%	19,7%	-	-

+: davon 6 mit Stenose des Ausflußtraktes des re. Ventrikels
§: nur katheterisierte Fälle

Tab. 26

Unklarheit herrscht bisher noch über das Zustandekommen dieses frühzeitigen und schwerwiegenden Auftretens einer pulmonalen Hypertonie bei Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum. Soudon et al. (86) glauben nicht an einen Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Chromosomenaberration, sondern schuldigen eine chronische Hypoxie, die bei den meisten Kindern mit Down-Syndrom durch Obstruktionen und Infektionen der oberen Luftwege vorkommen solle, als Urheber für einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes an.
Laursen (56) postuliert eine erhöhte Sensitivität der Lungengefäße mongoloider Kinder und daher verstärktes Ansprechen auf erhöhte Drucke im kleinen Kreislauf. Kontras und Bodenbender (52) untersuchten die Kapillaren von Kindern mit angeborenen Angiokardiopathien und fanden Unreifezeichen sowie andere Abnormalitäten, die bei gesunden Kindern nicht nachzuweisen waren. Auch die mongoloiden Kinder ihres Untersuchungsgutes sowohl mit als auch ohne angeborenen Herzfehler zeigten diese Änderung, wobei jedoch ganz bestimmte Anomalien für diese Gruppe typisch war. Dagegen fanden Plett und Tandon (69), die die Lungengefäße von 9 Patienten mit Down-Syndrom und 9 ohne Down-Syndrom, alle mit AV-Kanal, histologisch untersuchten und entsprechend der Gradeinteilung nach Heath und Edwards (44) verglichen, keinen Unterschied bei ihren zwei Gruppen. Auch Chi und Krovetz (16) meinen, daß Gefäßabnormalitäten (siehe Kontras,52,) im Lungengefäßbett die Neigung mongoloider Kinder zur pulmonalen Hypertonie und zur Eisenmenger-Reaktion erklären könnte. Weiterhin führen Chi und Krovetz aus, das Überwiegen von schweren Herzdefekten bei mongoloiden Kindern im Vergleich zu normalen Kindern mit angeborenen Herzfehlern könne diese Neigung nicht erklären. Ähnlich argumentiert Laursen (56) sowie Polani (7o), der das Vorkommen von isolierten Mißbildungen des Herzen beim Mongolismus hervorhob. Auch Berg et al. (7) wiesen darauf hin, daß bei Mongolismus nicht mehr kombinierte Herzfehler auftreten würden als bei normalen Kindern mit angeborenen Vitien. Dazu einige Zahlen:

Außer der hämodynamisch vorherrschenden noch weitere Mißbildungen des Herz-Kreislaufsystems zeigten bei Shaher (83) 74,4%, Tandon (88) 72,8%, Kaiser und Schmidt (47) 56%, Berg et al. (7) 36%, Laursen (56) 42%, und Evans (3o) 4o%.
Wir fanden bei unserem eigenen Krankengut in 61,54% eine zusätzliche Mißbildung des Herz-Kreislaufsystems außer der hämodynamisch vorherrschenden, allerdings sind hierbei nicht ins Gewicht fallende Befunde wie Dysphagia lusoria berücksichtigt. Aus der unterschiedlichen Auswahl und Wertung der zusätzlichen Herz-Gefäßmißbildungen mögen auch die doch erheblich voneinander abweichenden Zahlen der einzelnen Untersucher herrühren, weiterhin spielt hier sicher die Zusammensetzung des Untersuchungsgutes (klinisch-autoptisch) eine wesentliche Rolle. Im Gegensatz zu den obengenannten Autoren (7,16,56,7o) sind wir der Meinung, daß für das Zustandekommen einer pulmonalen Hypertonie bei mongoloiden Kindern mit Vitium cordis doch die Schwere des Herzfehlers eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Bedenkt man nämlich, daß der AV-Kanal, der bei normalen Kindern mit Vitium cordis congenitum zahlenmäßig nur eine geringe Rolle spielt, bei den mongoloiden Kindern zu den häufigsten Herzmißbildungen zählt, und zieht weiterhin die schweren hämodynamischen Auswirkungen, die das kombinierte Auftreten von tiefsitzendem ASD und hochsitzendem VSD bewirken, in Betracht, so kommt man nicht umhin, der Schwere des Herzfehlers beim Zustandekommen der pulmonalen Hypertonie bei mongoloiden Kindern eine bedeutende Rolle zuzuschreiben. Dies möge dadurch unterstrichen werden, daß bei unseren Fällen mit pulmonaler Hypertonie diejenigen mit AV-Kanal zu höheren Druckwerten in der Arteria pulmonalis als die mit anderen Vitien neigten (siehe Seite 24), und auch die Mittelwerte des Widerstandes im Lungenkreislauf (Rm, siehe Seite 34) hier am höchsten waren.
Wie oben ausgeführt wurde, hoben fast alle Untersucher die erhöhte Empfindsamkeit des Lungengefäßbettes bei Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis congenitum hervor. In diesem Zusammenhang interessieren dürfte eine Theorie, die von

Rosenquist und Mitarbeitern (78) vertreten wird. Diese stützen ihre Theorie auf Arbeiten von Mittwoch und Kaback (in 93), die sich mit der Zellkinetik von trisomen Zellen beschäftigten und fanden, daß Zellen mit trisomen Karyotyp im Durchschnitt eine längere Zeit zur DNS-Synthese benötigten als Zellen mit normalem Karyotyp. Diese Abnormalität des zellulären Wachstums verursache nun nach Rosenquist et al. (78) bei der Entwicklung des Herzens eine Miß- bzw. Unterentwicklung des Muskels an der Basis der Herzventrikel, was wiederum verschiedene Formen von Herzmißbildungen hervorrufen könne. Ähnliche Gedankengänge werden von Polani (7o) vorgebracht, der durch die Anwesenheit eines Extrachromosoms bei autosomalen Chromosomenaberrationen eine Imbalanz im Chromosomengefüge und dadurch eine Verzögerung der normalen Entwicklung bedingt sieht.

Interessant erscheint nun die Tatsache, daß mehrere Autoren als Ursache der pulmonalen Hypertonie unabhängig vom Mongolismus ein Bestehenbleiben von fetalen Gefäßstrukturen des Lungengefäßbettes angeben (17,25,31,61,71,77). Andererseits bezeichnet Wunderlich (95) das mongoloide Kind als lebensfähig gewordenen Menschenfötus und führt aus, daß durch eine Fetalisationstendenz bei mongoloiden Kindern fötale Merkmale stabilisiert und fixiert werden. Auch Benda (6) betont die praenatale Entwicklungsverzögerung mongoloider Kinder, die dann postnatal zum Eindruck des Unreifen, Unfertigen und zu den verschiedensten Defekten führe. So ließen sich zwanglos einige Phänomene des Down-Syndroms wie gehäuftes Auftreten von congenitalen Angiocardiopathien und vermehrte Vulnerabilität des Lungengefäßbettes erklären.

Eine mehr praktische Folgerung aus dem Zusammenhang ergibt sich aus folgenden Tatbeständen: Bei unseren Kindern mit sicher diagnostizierten Herzfehlern wurden während des Untersuchungszeitraums 42 Operationen am Herz-Kreislaufsystem durchgeführt. 36 Operationen fanden bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie statt, 6 bei Kindern ohne Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes. 8 Kinder starben an den

Folgen des Eingriffes, alle 8 hatten praeoperativ einen Druck in der A.pulmonalis höher als 5o mm Hg systolisch. Bühlmeyer (11) führt an, daß das Operationsrisiko beim Verschluß eines unkomplizierten VSD ca. 2% betrage, sich dagegen bei hohem Druck im kleinen Kreislauf auf 36% steigere. Auch Trell (91) betont das gesteigerte Risiko bei pulmonaler Hypertonie. Friedli et al. (33) wiesen darauf hin, daß 32% ihrer Patienten, die trotz erhöhten Lungengefäßwiderstandes einer Herzoperation unterzogen worden waren, an oder kurz nach der Operation starben.
Wegen der erhöhten Anfälligkeit von Kindern mit Down-Syndrom und angeborenen Vitien und des daraus folgenden Operationsrisikos und letztendlich Inoperabilität wird immer wieder gefordert (39,56,83,86) und soll hier nochmals betont werden: Kinder mit Down-Syndrom, bei denen der Verdacht auf ein angeborenes Vitium cordis besteht, sollten so früh wie möglich der Diagnostik zugeführt und, wenn möglich, operiert werden, bevor sich eine nennenswerte pulmonale Hypertonie entwickeln konnte. Leider liegt hier noch vieles im Argen, und oft wird mit irrationalen Begründungen eine weiterführende Diagnostik und Behandlung dieser Kinder abgelehnt. Dies zu ändern soll auch ein Anliegen dieser Arbeit sein.

Zusammenfassung

An Hand des Krankengutes der Abt. für päd. Kardiologie der Universitätskinderklinik Tübingen wurden alle Kinder mit Morbus Down der Geburtsjahrgänge 1914 bis 1973 erfasst. Dabei wurde dem Vorkommen einer pulmonalen Hypertonie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern besondere Beachtung geschenkt.
21o Kinder mit Morbus Down wiesen ein Vitium cordis congenitum auf (46,55% aller erfassten Kinder). Eine sichere Diagnose des Herzfehlers wurde bei 117 Kindern gestellt. Von den 451 Kindern mit Morbus Down starben im Erfassungszeitraum 184. Von 21o Kindern mit Morbus Down und Vitium cordis congenitum starben in demselben Zeitraum 97. Die häufigsten Herzfehler waren der Canalis atrioventricularis communis mit41%, der VSD mit 26,5%, der offene Ductus arteriosus Botalli mit 18% und der ASD mit 5,2%.
Bei 4o Kindern mit M. Down und Vitium cordis congenitum wurde eine Operation durchgeführt (davon bei 2 Kindern 2 mal), 8 Kinder überlebten den Eingriff nicht.
61 der 117 Patienten mit sicher diagnostiziertem Herzfehler zeigten eine pulmonale Hypertonie (52%), bei 52 von 72 mit Herzkatheter untersuchten Kindern fand sich eine pH (79%). Das durchschnittliche Lebensalter bei Stellung der Diagnose pulmonale Hypertonie betrug 3 4/12 Jahre. Von den einzelnen Vitien zeigten sich bei dem Canalis atrioventricularis communis höhere Druckwerte in der A.pulmonalis als bei den anderen Vitien. In 12 Fällen war die pulmonale Hypertonie bereits fixiert. 36 mal wurde bei Kindern mit einer pulmonalen Hypertonie eine Operation durchgeführt, dabei starben 8 Kinder. In 9 Fällen (2% aller Fälle mit Down-Syndrom)konnte ein familiär gehäuftes Vorkommen von Down-Syndrom festgestellt werden.
Zusätzliche Mißbildungen außer den cardialen wiesen 69 der Kinder auf (15,3% , von 451 Kindern mit Down-Syndrom). Es dominierten Mißbildungen des Magen-Darm-Traktes, der Ex-

tremitäten sowie des Urogenitalsystems. Familiäre Häufung von Herzfehlern bei Verwandten von Kindern mit Down-Syndrom und Vitium cordis fand sich in 8 Fällen (3,81% aller Fälle mit Down-Syndrom und Vitium cordis). In der Diskussion werden die erzielten Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen und verschiedene Theorien, die das gehäufte Auftreten von angeborenen Herzfehlern sowie pulmonaler Hypertonie bei Kindern mit Down-Syndrom zu erklären versuchen, angeführt. Schließlich wird noch auf die praktische Konsequenzen, die sich ergaben, hingewiesen, nämlich auf die Notwendigkeit einer ausführlichen frühzeitigen Diagnostik und Therapie bei Kindern mit M. Down und angeborenen Herzfehlern.

1	Abott, M.E.	New accessions in cardiac anomalies. II.Persistent ostium primum with mongolian idiocy Intern.A.M. Museums Bull. 10:111 (1924)
2	Apitz,J. und A.J. Beuren	Angeborene Herzfehler im 1.Lebensjahr. Arch.Kreislaufforschung 42:264 (1963)
3	Apitz,J. und J.Stoermer	Über die Lebensaussichten von Säuglingen mit kongenitalen Angiokardiopathien M'schr, K'heilkunde 115:95 (1967)
4	Arcilla,R.A., Augustsson, M.H., Bishoff,J.P., Lynfield,J. Weiberg,M., Fell,E.H., and B.M. Gasul	Further observations on the natural history of isolated ventricular septal defects in infancy and childhood Circ. 28:560 (1963)
5	Bachmann, K.D. und R.A.Pfeiffer	Das Down-Syndrom Dt.Ärzteblatt 13:921 (1974)
6	Benda, C.A.	Mongolism.A comprehensive review Arch.of.Pediat. 73:391 (1956)
7	Berg,J.M, Chrome,D., and N.E.France	Congenital cardiac malformations in mongolism Brit.Heart J. 22:331 (1960)
8	Beuren, A.	Der Ventrikelseptumdefekt Ergeb.Inn.Med.K'heilkunde 15:329 (1960)
9	Bodian,M., White,L.L., Carter,C.O., and J.H. Louw	Congenital duodenal obstruction and mongolism Brit.Med.J. I:77 (1952)
10	Boesen,I., Melchior, J.C., Terslev,E., and S.Vendel	Extracardiac congenital malformations in children with congenital heart disease Acta Paediat., Suppl. 146,28 (1963)
11	Bühlmeyer,K.	Die pulmonale Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter Bibl.Paediat. (Basel) 85, (1967)
12	Burchell, H.B.	Studies in pulmonary hypertension in congenital heart di-

ease
Brit. Heart J. 21:255 (1959 II)

13 Campbell,M. Natural history of ventricular septal defect
Brit.Heart J. 33:246 (1971)

14 Carter,C.O., and K.A. Evans Risks of parents who have had one child with Down's-Syndrome having another child similarly affected. Lancet 785 (1961)

15 Cassel,L. Über Mißbildungen am Herzen und an den Augen beim Mongolismus der Kinder
Berl.Klin.W'schr. 7:159 (1917)

16 Chi,T.L., and L.J.Krovetz The pulmonary vascular bed in children with Down-Syndrome
J.of Ped. 86:533 (1975)

17 Civin,W.H., and J.E. Edwards Pathology of the pulmonary vascular tree
Circ. 2:545 (1950)

18 Civin,W.H., and J.E. Edwards The postnatal structural changes in the intrapulmonary arteries and arterioles
Arch.Path. 51:192 (1951)

19 Clarkson,P.M., Frye,R.L. DuShane,J.W., Burchell, H.B., Wood,E.H., and W.H.Weidmann Prognosis for patients with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular obstructive disease
Circ. 38:129 (1968)

20 Collins,G., Calder,L, Rose,B., Kidd,L., and J.Keith Ventricular septal defect: Clinical and hemodynamic changes in the first five years of life
Am.Heart J. 84:695 (1972)

21 Collmann,R.D. and A.Stoller A life table for mongols in Victoria, Australia
J.Ment.Def.Res. 7:53, (1963)

22 Collmann,R.D. and A.Stoller Data on mongolism in Victoria, Australia: Prevalence and life expectation
J.Ment.Def.Res. 7:60, (1963)

23	Cullum,L., and J.Liebmann	The association of congenital heart disease with Down's syndrome Am.J.of Card. 24:354 (1969)
24	Dammann,J.F., and C. Ferencz	The significance of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease I-III Am.Heart.J. 52:7ff,210ff (1956)
25	Dammann,J.F., and W.H. Muller	The role of the pulmonary vascular bed in congenital heart disease Pediatrics 12:307 (1953)
26	Dammann,J.F. and C.G. R.Sell	Patent ductus arteriosus in the absence of a continous murmur Circ. 6:110 (1952)
27	Down,J.L.	Observation on an ethnic classification of idiots Clin.Lect.Rep.Lond.Hosp. 3:259 (1866)
28	Emmanuel,R.	Genetics and congenital heart disease Brit.Heart J. 32:281 (1970)
29	Esen,F.M.	Congenital heart malformations in mongolism Arch.Ped. 74:243 (1957)
30	Evans,P.R.	Cardiac anomalies in mongolism Brit.Heart J. 12:258 (1950)
31	Evans,W. and D.S.Short	Pulmonary hypertension in congenital heart disease Brit.Heart J. 20:529 (1958)
32	Fabia,J. and M.Drolette	Life tables up to age 10 for mongols with and without congenital heart defect J.Ment.Defic.Res. 14:235 (1970)
33	Friedli,B., Langford, B.S., Mustard,W.T., and J.D.Keith	Ventricular septal defect with increased pulmonary vascular resistance Am.J.of Card. 33:403 (1974)
34	Fuhrmann,W.	Genetische und peristatische Ursachen angeborener Angio-

		kardiopathien Ergeb. Inn.Med.K'heilkunde 18:45 (1962)
35	Garrod,A.	Congenital heart disease and the mongol type of idiocy Brit.Med.J. 51:1200 (1898)
36	Geyer,	Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie Thieme Verlag Stuttgart 1939
37	Goldberg,H., Silber,E. N., Gordon,A., and L.N. Katz	The dynamics of Eisenmengers complex Circ. 4:343 (1951)
38	Grölkinger,H. und F. Schmid	Das Mongolismus-Herzsyndrom Z.f. Kreislaufforschung 47:164 (1958)
39	Grävinghoff,L.M., Woermann,R., Brode,P. and E.W.Keck	Experience in treating congenital heart disease in children with Down's syndrome (14 th Annual General Meeting of the Association of European Paediatric Cardiologists 1976)
40	Hambach,R.	Ein Beitrag zur Frage der Kombination von Habitus mongoloides mit angeborene Herzmißbildungen Ann.Paediat. 183:77 (1954)
41	Hamerton,J.L., Briggs, S.M., Giannelli,F., and C.O.Carter	Chromosome studies in detection of parents with high risk of second child with Downs-Syndrome Lancet 788 (1961)
42	Hanhart,E.	800 Fälle von Mongolismus in konstitutioneller Betrachtung Arch.Klaus-Stift.Vererb.-Forsch. 35 (1960)
43	Haubold,H., Wunderlich, C. und W.Loew	Zur Ätiologie und Pathogenese der mongoloiden Reifehemmung Med.Klinik 58:544, (1963)
44	Heath,D.,Edwards,J.E.	The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease Circulation 18:533 (1958)
45	Hoffmann,J.I.E., and A.M.Rudolph	Natural history of ventricular septal defects Am.J.of Card. 16:634 (1965)

46	Jenkins,R.L.	Etiology of Mongolism Amer.J.Dis.Child. 45:506 (1933)
47	Kaiser,A. und F.Schmid	Die Herzfehlbildung beim Mongolismus. Münch.Med.W'schr. 43:2167 (1952)
48	Keck,E.W.	Pädiatrische Kardiologie Urban & Schwarzenbeck München (1972)
49	Keck,E.W.	Pulmonaler Hochdruck und pulmonale Widerstandserhöhung bei angeborenen Herzfehlern Internist 14:448 (1973)
50	Kerl,H.	Zur Häufigkeit und Korrelation kongenitaler Angiokardiopathien. Z.Kreislaufforschung 58:546 (1969)
51	König,K.	Der Mongolismus Hippokrates-Verlag (1972)
52	Kontras,S.B. and J.G.Bodenbender	Abnormal capillary morphology in congenital heart disease Pediatrics 37:316 (1966)
53	Kreutzer,E.A., Garber,V.A.,Coronel,A.R., Pedrini,M., and A.G.Parente	Relation between mongolism and pulmonary hypertension Arch.Inst.Card.Mex. 43:692 (1973)
54	Lapp,H.	Morphologie der pulmonalen Hypertonie Med.Welt 23:999 (1972)
55	Landtman,B.	Clinical and morphological studies in congenital heart disease Acta Paed.Scand. Suppl.213 (1971)
56	Laursen,H.B.	Congenital heart disease in Downs-Syndrome Brit.Heart J. 38:32 (1976)
57	Lenz,W.	Die Ätiologie des Mongolismus DMW 86:1097, (1961)
58	Levin,S., Nis,E., and B.M.Mogilner	T-System Immune Deficiency in Down's Syndrome Pediatrics 7:123 (1975)

59	Lilienfeldt,A.M.	Epidemiology of mongolism John Hopkins Press, Baltimore, (1969)
60	Liu,M.C. and K.Corlett	A study of congenital heart defects in mongolism Arch.of Dis.in Child.34:410 (1959)
61	Loogen,F.	Der pulmonale Hochdruck bei angeborenen Herzfehlern mit hohem pulmonalem Stromvolumen Arch.Kreislaufforschung 28:1 1958
62	Nadas,A.S., Rudolph, A.M., and R.E.Groß	Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease Circ. 22:1041 (1966)
63	Neumann,H.	Über den mongoloiden Typus der Idiotie Berl.Klins.W'schr. 10:210 (1899)
64	Penrose,L.S.	Forschungsbericht über den Mongolismus Med.M'schr. 22:74 (1968)
65	Penrose,L.S.	Mongolism Brit.Med.Bull 17:184 (1961)
66	Pfeiffer,R.A.	Das Down.Syndrom Hdbuch der K'heilkunde I,1, 703 (1971)
67	Pfeiffer,R.A.	Die Grundlagen des familiären Mongolismus M'schr.Kinderheilkunde 112:244 (1964)
68	Pfeiffer,R.A. und B.Hahler	Die Häufigkeit von Translokation und Trisomie 21 unter mongoloiden Schwachsinnigen M'schr.K.'heilkunde 112:318 (1964)
69	Plett,J.A., Tandon,R., Moller,J.H., and J.E.Edwards	Hypertensive Pulmonary Vascular Disease Arch.of Path. 97:187 (1974)
70	Polani,P.E.,	Chromosomal abnormalities and congenital heart diesease Guy's Hospital Research 117:323 (1968)
71	Rau,G.	Pulmonale Hyperzirkulation

	" "	Med.Welt 23:1045 (1972)
72	Rautenberg,H.W.	Ätiologie der angeborenen Herzfehler in Opitz, Handbuch der Kinderheilkunde VII,475 (1966)
73	Record,R.G. and A.Smith	Incidence,mortality and sex distribution of mongoloid defectives Brit.J.prev.soc.Med. 9:10 (1955)
74	Renwick,D.H.G., Miller, J.R., and D.Paterson	Estimates of incidence and Prevalence of mongolism and of congenital heart disease in Brit. Columbia Canad.Med.Ass.J. 91:365 (1964)
75	Richards,B.W., Stewart, P.E., Sylvester,P.E., and V.Jasiewicz	Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols J.Ment.Def.Res. 9:245 (1965)
76	Richards,M.R., Merritt, K.K., Samuels,M.H., and A.G.Langmann	Congenital malformations of the cardiovascular system in a series of 6053 infants Pediatrics 15:12 (1955)
77	Riesner,K. und G.Seifert	Pathologische Anatomie der Lungenarterienstrombahn bei pulmonaler Hypertonie Internist 14:426 (1973)
78	Rosenquist,G.C., Sweeney,L.J., Amsel,J., and H.A.McAllister	Enlargment of the membranous ventricular septum: An internal stigma of Down's Syndrome J.of Paed. 85:490 (1974)
79	Rowe,R.D.	Cardiac malformation in mongolism Am.Heart J. 64:567 (1962)
80	Rowe,R.D., and I.A. Uchida	Cardiac malformation in mongolism Am.J.of Med. 31:726 (1961)
81	Saller,K.	Der mongoloide Schwachsinn (M.Langdon-Down) 102:70 (1960) Münchner Med.Wochenschrift
82	Schnaufer,J.	Über die Häufigkeit und Klinik der pulmonalen Hypertonie bei Herzfehlern mit Li-Re-Shunt im Kindesalter

		Med.Diss. Erlangen-Nürnberg (1967)
83	Shaher,R.M., Farina,A.M., Porter,I.H., and M. Bishop	Clinical aspects of congenital heart disease in mongolism Am.J.of Card. 29:497 (1972)
84	Silverman,J.J., Berman,H. B., and H.Scancer	A study of the parentage in mongolism with congenital heart disease Circ. 12:775 (1955)
85	Soecknick,U.	Die angeborenen Herzfehler im Säuglings- und Kindesalter Med.Diss.Univer.Tübingen (1972)
86	Soudon,P., Stijns,M., Tremouruox-Wattiez,M., and A.Vleirs	Precocity of pulmonary vascular obstruction in Down's Syndrome Europ.J.of Card. 2/4:473 (1975)
87	Stanton,R.E., and D.C.Fyler	The natural history of pulmonary hypertension in children with ventricular septal defects assessed by serial right-heart-catheterisation Pediatrics 27:621 (1961)
88	Tandon,R., and J.E. Edwards	Cardiac malformations associated with Down's Syndrome Circ. 67:1349 (1973)
89	Taussig,H.B.	Congenital malformations of the heart Harvard Univ.Press Cambridge (1960)
90	Thomson,J.	On the diagnosis and prognosis of certain forms of imbecility in infancy Scot.med.Surg.J.2:203 (1898)
91	Trell,E.	Pulmonary hypertension in shunt lesions Klin.W'schr. 52:1043 (1974)
92	Warkany,J., Passarge,L., and L.B.Smith	Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes Amer.J.Dis.Childr. 112:502 (1966)
93	Wolstenholme,	Mongolism (Ciba Foundation Study Group) Little Brown & Comp. Boston (1967)

94	Wood,P.	The Eisenmenger syndrome Brit.Med.J. 1958 II, 701 ff, 755 ff, (1958)
95	Wunderlich,C.	Das mongoloide Kind Ferd.Enke Verlag Stuttgart 1970
96	Zappela,M., and V.Cowie	A note on time of diagnosis in mongolism J.Ment.Def.Res. 6:82 (1962)
97	Zellweger,H.	Mongolismus - Down's Syndrome Ergeb. Inn.Med.K'heilkunde 22:268 (1965)

Lebenslauf

Am 31.1o.1948 wurde ich, Manfred Bluthardt, als Sohn des Ernst Bluthardt, Schlosser, und seiner Ehefrau Anne, geb. Götz in Nellingen Kreis Esslingen geboren.

Nach 4 Grundschuljahren kam ich im April 1959 an das Georgii-Gymnasium Esslingen, das ich bis 1964 besuchte. Im April 1964 wechselte ich an das evang.theol.Seminar Schöntal/Urach, wo ich am 24.Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Wehr- und Ersatzdienst Beginn mit dem Studium der Biologie im Sommersemester 1969 an der Universität Tübingen. Im Wintersemester 1969/7o erhielt ich einen Studienplatz für Medizin an derselben Universität. Am 11. Juli 1975 beendete ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Vom 1. Oktober 1975 bis 31.1o.1976 war ich nacheinander als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätspoliklinik Tübingen, an der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und am Kreiskrankenhaus Böblingen tätig. Seit 1.11.1976 arbeite ich als Assistenzarzt an der Neurologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ludwigsburg.